

POLITECNICO DI MILANO

Facoltà di Ingegneria dei Sistemi

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



**HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUNDS E
RADIOFREQUENZA: EFFETTI SULLA VARIABILITA'
CARDIACA DOPO ABLAZIONE CHIRURGICA DELLA
FIBRILLAZIONE ATRIALE**

Relatore: Prof. Luca Mainardi

Correlatori: Ing. Federico Anzil

Ing. Valentina Corino

Tesi di laurea di:

Caterina Piazza

Matr. 754844

Anno accademico 2010 - 2011

*Un grazie particolare al Prof. Luca Mainardi ed ai correlatori, Federico e Valentina, per
l'aiuto che mi hanno dato e per la loro disponibilità.*

Una dedica speciale a mia mamma.

INDICE

Sommario	pag. 4
Abstract	pag. 10
1. Contrazione cardiaca e principali meccanismi di controllo	pag. 15
1.1 Il sistema cardiaco di conduzione	pag. 15
1.2 Il sistema nervoso autonomo e la regolazione del ritmo cardiaco	pag. 17
1.2.1 Effetto della stimolazione parasimpatica	pag. 18
1.2.2 Effetto della stimolazione ortosimpatica	pag. 18
2. La fibrillazione atriale	pag. 20
2.1 Epidemiologia	pag. 22
2.2 Classificazione	pag. 22
2.3 Valutazione clinica e strumentale	pag. 24
2.4 Meccanismi di sviluppo e mantenimento della fibrillazione atriale	pag. 25
2.5 Fibrillazione atriale e sistema nervoso autonomo	pag. 28
2.6 Conseguenze della fibrillazione atriale	pag. 30
2.6.1 Conseguenze emodinamiche	pag. 30
2.6.2 Conseguenze tromboemboliche	pag. 31
2.7 Manifestazioni cliniche e qualità di vita	pag. 33
3. Trattamenti per la fibrillazione atriale	pag. 34
3.1 Terapia farmacologica	pag. 35
3.2 Cardioversione elettrica	pag. 37
3.3 Ablazione transcatetare per via percutanea	pag. 39
3.4 Chirurgia per la fibrillazione atriale	pag. 40
3.4.1 Prime procedure chirurgiche della fibrillazione atriale	pag. 41
3.4.2 Procedura Maze	pag. 43

3.4.3	Simple left atrial procedure	pag. 46
3.4.4	Encircling delle vene polmonari	pag. 47
3.4.5	Trattamento chirurgico mini-invasivo	pag. 48
3.5	Fonti energetiche utilizzate per la chirurgia della fibrillazione atriale	pag. 50
3.5.1	La radiofrequenza	pag. 51
3.5.2	High Intensity Focused Ultrasounds (HIFU)	pag. 53
4.	Analisi della variabilità cardiaca	pag. 56
4.1	Metodi di analisi nel dominio del tempo	pag. 57
4.2	Metodi di analisi nel dominio della frequenza	pag. 59
4.2.1	Metodi parametrici	pag. 60
4.2.2	Parametri di interesse	pag. 61
4.3	Metodi di analisi non lineare	pag. 63
4.3.1	Poincaré plot	pag. 64
4.3.2	Detrended fluctuation analysis	pag. 66
4.3.3	Power-law slope	pag. 69
4.3.4	Entropia	pag. 69
4.3.5	Regularity index	pag. 71
4.4	Analisi HRV e chirurgia della fibrillazione atriale	pag. 73
5.	Protocollo sperimentale	pag. 80
5.1	Introduzione e obiettivi	pag. 80
5.2	Materiali e metodi	pag. 81
5.2.1	Gruppo studio	pag. 81
5.2.2	Gruppo di controllo	pag. 82
5.2.3	Analisi dei dati sperimentali: estrazione e correzione del segnale RR	pag. 82
5.2.4	Selezione giorno/notte	pag. 85
5.2.5	Calcolo dei parametri HRV	pag. 86
5.2.6	Analisi statistica	pag. 88

6. Risultati	pag. 90
6.1 Gruppo studio	pag. 90
6.1.1 Analisi nel dominio del tempo	pag. 90
6.1.2 Analisi nel dominio della frequenza	pag. 97
6.1.3 Analisi non lineari	pag. 104
6.2 Gruppo di controllo	pag. 111
6.2.1 Analisi nel dominio del tempo	pag. 111
6.2.2 Analisi nel dominio della frequenza	pag. 118
6.2.3 Analisi non lineari	pag. 125
6.3 Confronto tra i due gruppi	pag. 132
6.3.1 Analisi nel dominio del tempo	pag. 132
6.3.2 Analisi nel dominio della frequenza	pag. 135
6.3.3 Analisi non lineari	pag. 139
7. Discussione e conclusioni	pag. 141
7.1 Sviluppi futuri	pag. 145
Bibliografia	pag. 146

SOMMARIO

Background

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più comune con un'incidenza che varia dallo 0,4% al 1% della popolazione generale [2]. Si tratta di una tachiaritmia sopraventricolare caratterizzata da una contrazione atriale non coordinata e disorganizzata che comporta la compromissione della funzionalità meccanica degli atri e una frequenza ventricolare rapida ed irregolare. Le principali conseguenze ad essa associate sono di tipo emodinamico o tromboembolico, con un rischio annuale di stroke dei pazienti affetti da FA di circa il 5% [20]. Sebbene l'ictus costituisca sicuramente la complicanza più temibile della FA, anche lo stesso disturbo del ritmo è responsabile di una riduzione della qualità di vita dei soggetti che ne sono affetti, sia in termini di impedimento funzionale che come fastidio associato prevalentemente alle palpitazioni.

Il trattamento della FA può mirare al controllo della risposta ventricolare, e quindi della frequenza cardiaca, o al controllo del ritmo, ovvero al ripristino e al mantenimento di un ritmo sinusale. Gli approcci più tradizionali consistono in una terapia farmacologica o nella cardioversione elettrica. Essi non permettono però di ottenere risultati clinici del tutto soddisfacenti, anche a causa degli effetti collaterali dovuti ai farmaci antiaritmici e all'elevato rischio di eventi tromboembolici cui entrambi sono associati.

A partire dagli anni '80 si è registrato un crescente interesse per i trattamenti chirurgici della FA, che si pongono l'obiettivo di ripristinare e mantenere un ritmo sinusale, di evitare stasi sanguigna nell'atrio, riducendo il rischio trombo embolico, e di preservare la funzione atriale assicurando una buona performance cardiaca.

La tecnica che ha mostrato i migliori risultati è stata la procedura Maze III [37], con un successo nel ripristino del ritmo sinusale superiore al 95% [36]. L'intervento chirurgico consiste nel creare una serie di incisioni nella parete atriale destra e sinistra per poi risuturarle. Queste linee di sutura, cicatrizzandosi, creano un isolamento elettrico che impedisce il formarsi dei circuiti di rientro, responsabili del mantenimento della FA, e costringono l'impulso cardiaco a seguire un percorso obbligato.

Data l'invasività e la complessità di tale intervento, nel tentativo di semplificare la procedura si sono sostituite le classiche incisioni "taglia e cucì" con linee di ablazione create grazie all'utilizzo di dispositivi dedicati che sfruttano diverse tipologie di energia tra le quali la più usata è la radiofrequenza (RF) bipolare. Ci si è inoltre orientati verso schemi ablativi più semplici che coinvolgono solo l'atrio sinistro e/o le vene polmonari mantenendo, comunque, dei buoni risultati.

Interventi di questo tipo, mediante la creazione dell'isolamento elettrico necessario per una buona riuscita dell'operazione, disconnettono alcune vie afferenti del sistema nervoso autonomo che fanno capo alle strutture gangliari dell'atrio e influiscono, così, sul controllo che tale sistema, con le sue due branche, esercita sul cuore. L'entità e gli effetti di questa azione non sono però ancora del tutto chiari, come ancora non è definito il ruolo che il sistema nervoso autonomo ha nei meccanismi di inziiazione e mantenimento della FA. Diversi studi hanno usato l'analisi del segnale di variabilità cardiaca (analisi HRV) proprio con lo scopo di investigare gli effetti degli interventi ablativi sul sistema nervoso autonomo cardiaco [89, 90, 91].

Scopo del lavoro

L'obiettivo principale del presente studio sperimentale consiste nel valutare, mediante il calcolo dei più espressivi indici di variabilità cardiaca, come viene modificata l'attività che il sistema autonomo, simpatico e vagale, esercita sul cuore a seguito di un intervento di ablazione mini-invasiva condotto con due diversi dispositivi, uno più tradizionale a RF bipolare, e l'altro più innovativo, ad ultrasuoni (HIFU – High Intensity Focused Ultrasound). In particolar modo si vuole valutare se l'utilizzo della tecnologia HIFU comporti degli effetti sul controllo della variabilità cardiaca da parte del sistema nervoso autonomo in qualche modo differenti rispetto a quelli che si riscontrano a seguito di un'ablazione mini-invasiva condotta con i device a RF bipolare che sono ad oggi quelli più utilizzati e diffusi in cardiocirurgia per il trattamento della FA.

Materiali e metodi

Lo studio condotto presso il Dipartimento di Cardiocirurgia del IRCCS Fondazione San Raffaele del Monte Tabor (hSR) ha previsto l'arruolamento di due gruppi di pazienti affetti da FA parossistica o persistente e trattati chirurgicamente mediante ablazione mini-invasiva. L'intervento è stato condotto per un gruppo di soggetti (gruppo studio, n=10) mediante sistema Epicor (St. Jude Medical) a tecnologia HIFU, mentre per l'altro gruppo (gruppo di controllo, n=6) utilizzando un device a RF bipolare (Cardioblate BP2 – Medtronic).

Prima e dopo 6 e/o 12 mesi dall'intervento (6 e 12 mesi per il gruppo di controllo, 12 mesi soltanto per il gruppo studio), insieme agli esami clinici e strumentali di routine è stato applicato ad ogni paziente un Holter delle 24 per la registrazione del segnale ECG da cui si sono estratte le serie RR utilizzate per l'analisi HRV.

Tale analisi è stata condotta sia sul segnale delle 24 ore che su spezzoni di tre ore relativi a periodi di giorno e notte. È noto, infatti, come il sistema nervoso autonomo agisca in maniera differente in condizioni di veglia e riposo.

Dopo aver corretto il segnale da pause, artefatti e battiti ectopici mediante algoritmi di interpolazione si sono calcolati, in ambiente MatLab, diversi indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo (RR medio, SDNN, SDANN, indice SDNN, pNNx, RMSSD) e nel dominio della frequenza (potenza totale, potenza VLF, LF, HF, potenza LF e HF in unità normalizzate rapporto LF/HF), oltre che a parametri non lineari (alpha-slope, α -1, α -2, SD1, SD2, Cup, Cdown, ApEn, SampEn, R.I.).

Con lo scopo di dare consistenza statistica ai risultati ottenuti si è applicato il test di Wilcoxon, accoppiato ad una coda nel confronto dei parametri all'interno dello stesso gruppo di pazienti e il test di Wilcoxon disaccoppiato a due code per il confronto dei risultati rilevati nel gruppo studio con quelli relativi al controllo.

Risultati

Nel confrontare i due gruppi di pazienti, al fine di ottenere maggior chiarezza ed una più facile ed immediata interpretazione dei risultati, si è scelto di calcolare per i vari parametri le differenze percentuali medie, pre-post intervento ad un anno, all'interno di ogni gruppo

e di effettuare il confronto tra le variazioni percentuali ottenute nel gruppo studio rispetto a quello di controllo. Si riportano nella tabella seguente (Tab. 1) i risultati così ricavati.

È possibile notare come le variazioni dei vari indici nel gruppo studio indichino complessivamente una riduzione maggiore della variabilità cardiaca oltre che una dinamica più regolare del segnale rispetto al gruppo di controllo.

	Δ% POST 1 ANNO - PRE					
	24 H		GIORNO		NOTTE	
	Studio	Controllo	Studio	Controllo	Studio	Controllo
Dominio del tempo						
MEDIA	-13,2 ± 9,0	-16,5 ± 7,9	-15,3 ± 11,1	-16,5 ± 9,00	-15,1 ± 9,4	-18,5 ± 12,9
SDNN	-34,4 ± 12,9	-23,5 ± 18,9	-31,8 ± 24,7	-34,4 ± 20,5	-46,7 ± 29,8	-2,0 ± 45,1
SDANN	-29,5 ± 12,0	-19,4 ± 22,4	-14,5 ± 33,1	-29,7 ± 28,2	-29,7 ± 52,2	49,7 ± 106,5
SDNNi	-51,0 ± 12,9 *	-33,4 ± 14,6	-49,8 ± 15,9	-33,3 ± 12,8	-54,9 ± 21,8	-22,4 ± 32,1
pNN20	-71,9 ± 25,5	-63,7 ± 15,7	-68,3 ± 42,8	-73,6 ± 20,1	-79,4 ± 14,1	-59,3 ± 27,6
pNN50	-66,3 ± 45,7	-77,9 ± 13,7	-66,1 ± 57,00	-89,0 ± 18,7	-77,6 ± 36,1	-68,9 ± 26,3
pNN80	-40,5 ± 104,2	-73,6 ± 14,7	-6,7 ± 191,2	-76,7 ± 51,6	-73,9 ± 50,3	-39,2 ± 105,1
RMSSD	-47,8 ± 19,5	-41,8 ± 13,1	-46,7 ± 30,2	-51,7 ± 18,4	-54,2 ± 10,5	-40,3 ± 22,5
Dominio della frequenza						
VLF	-72,5 ± 14,9 *	-52,6 ± 24,4	-75,7 ± 13,0	-52,0 ± 20,8	-72,0 ± 31,7 *	-4,7 ± 71,7
LF	-85,0 ± 10,7 *	-62,3 ± 17,2	-87,6 ± 10,0 *	-48,9 ± 33,1	-87,4 ± 9,7 *	-12,5 ± 75,6
HF	-80,1 ± 16,3 *	-76,7 ± 10,2	-70,1 ± 47,0	-78,9 ± 8,3	-83,3 ± 9,5	-61,6 ± 32,1
Totale	-77,1 ± 12,8	-59,1 ± 18,7	-77,8 ± 15,7 *	-56,3 ± 17,9	-77,0 ± 22,6 *	-27,4 ± 51,3
LF [u.n.]	-13,7 ± 21,6 *	13,2 ± 11,6	-21,5 ± 28,2 *	21,6 ± 39,2	-15,5 ± 22,0 *	53,1 ± 31,5
HF [u.n.]	27,8 ± 6,5 *	-25,6 ± 28,5	32,3 ± 55,2 *	-33,7 ± 38,7	32,2 ± 43,3 *	-29,4 ± 36,6
LF/HF	-15,8 ± 43,9 *	74,4 ± 74,4	-24,4 ± 52,9 *	159,6 ± 179,6	-29,9 ± 29,0 *	167,5 ± 127,3
Analisi non lineari						
Alpha-slope	10,7 ± 24,6 *	10,1 ± 7,2	15,6 ± 18,9 *	-7,4 ± 11,0	29,0 ± 71,8	18,1 ± 66,2
α-1	-13,5 ± 20,8	8,5 ± 9,9	-18,7 ± 19,3	5,1 ± 27,1	-11,5 ± 15,8	6,6 ± 29,5
α-2	17,5 ± 11,7 *	1,6 ± 2,9	29,0 ± 14,3 *	8,8 ± 9,8	9,4 ± 14,0	11,8 ± 25,8
SD1	-43,1 ± 22,6 *	-36,1 ± 14,5	-43,6 ± 29,5	-50,7 ± 20,6	-51,0 ± 11,2	-35,4 ± 24,9
SD2	-31,9 ± 11,6 *	-18,6 ± 17,0	-31,1 ± 23,2	-34,4 ± 19,9	-49,2 ± 27,4	-9,4 ± 50,2
Cup	-1,3 ± 6,3 *	2,6 ± 5,3	-0,4 ± 9,8	2,9 ± 4,5	2,2 ± 4,8	1,8 ± 8,8
Cdown	1,8 ± 6,3 *	-1,6 ± 6,8	1,0 ± 9,3	-3,0 ± 4,8	-2,0 ± 4,7	-1,0 ± 9,8
ApEn m=2	-38,8 ± 25,1 *	-32,9 ± 12,0	-18,5 ± 43,1	-3,9 ± 30,0	17,7 ± 58,4	-29,7 ± 8,1
SampEn m=2	-40,2 ± 26,0 *	-37,4 ± 10,0	-20,7 ± 47,1	2,4 ± 54,6	20,0 ± 68,6	-36,8 ± 7,8
R.I.	-	-	30,2 ± 26,5	20,6 ± 26,3	11,1 ± 21,3 *	38,6 ± 20,9

Tabella 1 – Valori medi ± deviazione standard della differenza percentuale (post 1 anno –pre) degli indici nel dominio del tempo, della frequenza e non lineari, calcolati sulle 24h e su tre ore del giorno e della notte; * p<0,05 nel confronto tra i due gruppi

I valori assoluti, medi e per paziente, degli indici considerati, così come i confronti pre-post intervento all'interno dello stesso gruppo di soggetti sono riportati nel Capitolo 6 della presente tesi. Brevemente si può affermare che nel post-operatorio di entrambi i gruppi si è registrata una perdita della variabilità cardiaca ed una semplificazione nella dinamica del segnale. Non sono, invece, state riscontrate grosse modificazioni tra i parametri calcolati nel gruppo di controllo a 6 mesi e ad 1 anno dall'intervento.

Discussione e conclusioni

I risultati ottenuti dall'applicazione di diverse tecniche di analisi del segnale HRV hanno espresso in modo evidente una netta diminuzione della variabilità cardiaca e un aumento della regolarità del segnale dopo l'operazione in entrambi i gruppi di pazienti, come ci si aspettava dalle analisi presenti in letteratura. Ciò indica una riduzione del controllo che il sistema nervoso autonomo esercita sul cuore e la dipendenza di tale controllo da un numero inferiore di parametri.

Molti autori concordano nell'affermare che una ridotta variabilità cardiaca sia indice di un minor stato di salute del sistema cardiovascolare. La diminuzione degli indici di variabilità è, infatti, correlata con l'avanzamento dell'età [86] o la presenza di specifiche patologie [60]. Si potrebbe quindi ipotizzare che l'intervento di ablazione per la FA induca uno status patologico ai pazienti che vi fanno ricorso. Nonostante ciò, le modifiche rilevate non sembrano avere ripercussioni sullo stato di salute dei soggetti trattati, i quali nel caso di un riuscito ripristino del ritmo sinusale, traggono beneficio dall'intervento con un miglioramento della qualità di vita.

Dalle analisi condotte è evidente che gli effetti dell'ablazione sul sistema autonomo cardiaco risultano maggiori se le lesioni sono effettuate con tecnologia HIFU rispetto a l'utilizzo dei più tradizionali device a RF bipolare. Si è riscontrata, infatti, una diminuzione più elevata di tutti gli indici di variabilità nel gruppo studio rispetto a quello di controllo. Maggiore è anche la riduzione della potenza totale e quella di tutte le componenti spettrali ricavata dalle analisi nel dominio della frequenza. Si può notare, inoltre, come nel gruppo di controllo l'intervento ha avuto effetti depressivi prevalentemente sul sistema vagale, mentre nel gruppo studio sembra che l'ablazione abbia comportato effetti paragonabili sulle due branche del sistema autonomo. Il calcolo dei parametri SD1 e SD2 del Poincaré

plot ha confermato una maggiore perdita di variabilità sia sul breve che sul lungo periodo nei pazienti trattati con HIFU. Infine, si è riscontrato un aumento più marcato della correlazione alle basse frequenze, sul lungo periodo, e l'acquisizione di una maggior regolarità del segnale.

Il limite principale dello studio riguarda la scarsa numerosità dei pazienti considerati, è quindi auspicabile, per ottenere risultati più affidabili e consistenti, aumentare il numero di pazienti sia del gruppo studio che di quello di controllo. Sarebbe utile anche poter valutare un follow-up più lungo osservando come l'andamento dei parametri evolve nel tempo.

ABSTRACT

Background

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia, with an estimated prevalence of 0,4% to 1% in the general population [2]. It is a supraventricular arrhythmia characterized by a not-coordinated and disorganized atrial contraction that compromises atrial mechanical function and causes an irregular and fast ventricular rhythm. The main consequences associated to AF are hemodynamic dysfunction and thromboembolism, with an annual risk for stroke in patients affected by AF of approximately 5% [20]. Even if stroke is certainly the most fearful AF complication, also the rhythm disorder itself may affect quality of life in term of functional impairment and discomfort, mainly, due to palpitations.

AF management can aim to the ventricular rate control, so to heart rate control, or to rhythm control, that is the restoration and maintenance of sinus rhythm. The most traditional approaches consist in a pharmacological therapy or in cardioversion. Unfortunately they don't permit really good clinical outcomes, also for the side effects related to antiarrhythmic drugs and for thromboembolitic risk associated to both of them. Starting from the '80s an increasing interest in the surgical treatments of AF has been registered; particularly they aim to the sinus rhythm restoration and maintenance, to the prevention of blood stasis in the atrium, reducing thromboembolitic risk, and to atrial function preservation, assuring a good cardiac performance.

The gold standard for surgical procedures is the Maze III procedure which is able to restore sinus rhythm in up to 95% of cases [36]. The operation consists in the creation of multiple incisions in both atria that are then sutured. These suture lines create an electrical isolation that prevents the formation of re-entry circuits, which are required for the initiation and maintenance of AF, and they make the stimulus to follow an obligatory pathway.

Because of the operation complexity and invasiveness, in order to simplify the procedure, the classical "cut and sew" incisions have been replaced with ablation lines created thanks to ablation devices that use various energy sources, of which bipolar radiofrequency (RF)

is the most widespread. Moreover also the ablation scheme has been simplified, involving only the left atrium and/or pulmonary veins, without reducing success rate.

Ablation procedures, with the creation of an electrical isolation, that is necessary for a good result of the operation, affect the autonomic, vagal and sympathetic, control on the heart. Nowadays the size and the effects of this action aren't completely known, as the role that the autonomic system plays in the initiation and maintenance of AF.

Various studies used Heart Rate Variability (HRV) analysis in order to investigate how ablation procedures affect cardiac autonomic nervous system [89, 90, 91].

Aim of the study

The main purpose of this experimental study is to evaluate, through the computation of the most expressive HRV indexes, how the autonomic, sympathetic and vagal, nervous system activity on the heart changes after a mini-invasive ablation procedure made with two different ablation technologies; a more common, bipolar RF device, and a more innovative, High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) device.

Particularly we will evaluate if the use of HIFU technology implies some effects on the control that the autonomic nervous system has on the heart that are different from the ones found after a mini-invasive ablation made with bipolar RF devices, which are the most used and widespread devices in cardiosurgery for the AF management.

Materials and methods

For this study, conducted at the Cardiosurgery Department of the IRCCS Fondazione San Raffaele del Monte Tabor (hSR), two groups of patients were enrolled, with paroxysmal or persistent AF and treated surgically with a mini-invasive ablation procedure. One group (study group, n=10) underwent ablation with Epicor HIFU system (St. Jude medical), the other one (control group, n=6) with a bipolar RF device (Cardioblade BP2 – Medtronic).

Before and after, 6 and/or 12 months, the operation (6 and 12 months for the control group, only 12 month for the study group), with the clinical and instrumental routine examinations, in every patient a 24 hours Holter recording was performed and the ECG signal has been used for the RR series extraction.

HRV parameters have been calculated over a time span of 24 hours and also over two intervals of 3 hours during day-time and night-time. It is, in fact, a common knowledge that the autonomic nervous system acts differently during waking and sleeping condition.

After the correction of the signal from pauses, artifacts and ectopic beats using interpolation algorithms, HRV indexes in time domain, (mean RR interval, SDNN, SDANN, SDNN index, pNNx, RMSSD) frequency domain (Total power, VLF, LF, HF power, LF and HF power in normalized units, LF/HF ratio), as well as non linear parameters (Alpha-slop, α -1, α -2, SD1, SD2, Cup, Cdown, ApEn, SampEn, R.I.) have been calculated on MatLab.

In order to give statistical foundation to the results a coupled, single tailed Wilcoxon test has been performed for the parameters comparison in the same group of patients, and an uncoupled, double tailed Wilcoxon test for the comparison between the two groups results.

Results

With the aim to obtain a clear and immediate interpretation of the results extracted from the comparison between patients groups, it has been chosen to calculate for each parameter the mean percentage difference, 1 year post operation minus pre, within each group and then to compare the percentage variations obtained in the study group with them of the control group. These results are reported in the table below (Tab. 1).

We can notice that index variations in the study group show a greater reduction of the heart rate variability, in addition to a greater regularity in signal dynamics compared with the control group.

The absolute mean, and for patient, values, of the calculated indexes, as well as the comparison pre-post operation within the two groups are reported in Chapter 6 of this thesis. Briefly it can be affirmed that, after the operation, both groups show a loss of heart rate variability and a signal dynamic simplification.

Δ% POST 1 YEAR - PRE						
24 H		DAY		NIGHT		
Study	Control	Study	Control	Study	Control	
Time domain						
MEAN	-13,2 ± 9,0	-16,5 ± 7,9	-15,3 ± 11,1	-16,5 ± 9,00	-15,1 ± 9,4	-18,5 ± 12,9
SDNN	-34,4 ± 12,9	-23,5 ± 18,9	-31,8 ± 24,7	-34,4 ± 20,5	-46,7 ± 29,8	-2,0 ± 45,1
SDANN	-29,5 ± 12,0	-19,4 ± 22,4	-14,5 ± 33,1	-29,7 ± 28,2	-29,7 ± 52,2	49,7 ± 106,5
SDNNi	-51,0 ± 12,9 *	-33,4 ± 14,6	-49,8 ± 15,9	-33,3 ± 12,8	-54,9 ± 21,8	-22,4 ± 32,1
pNN20	-71,9 ± 25,5	-63,7 ± 15,7	-68,3 ± 42,8	-73,6 ± 20,1	-79,4 ± 14,1	-59,3 ± 27,6
pNN50	-66,3 ± 45,7	-77,9 ± 13,7	-66,1 ± 57,00	-89,0 ± 18,7	-77,6 ± 36,1	-68,9 ± 26,3
pNN80	-40,5 ± 104,2	-73,6 ± 14,7	-6,7 ± 191,2	-76,7 ± 51,6	-73,9 ± 50,3	-39,2 ± 105,1
RMSSD	-47,8 ± 19,5	-41,8 ± 13,1	-46,7 ± 30,2	-51,7 ± 18,4	-54,2 ± 10,5	-40,3 ± 22,5
Frequency domain						
VLF	-72,5 ± 14,9 *	-52,6 ± 24,4	-75,7 ± 13,0	-52,0 ± 20,8	-72,0 ± 31,7 *	-4,7 ± 71,7
LF	-85,0 ± 10,7 *	-62,3 ± 17,2	-87,6 ± 10,0 *	-48,9 ± 33,1	-87,4 ± 9,7 *	-12,5 ± 75,6
HF	-80,1 ± 16,3 *	-76,7 ± 10,2	-70,1 ± 47,0	-78,9 ± 8,3	-83,3 ± 9,5	-61,6 ± 32,1
Total	-77,1 ± 12,8	-59,1 ± 18,7	-77,8 ± 15,7 *	-56,3 ± 17,9	-77,0 ± 22,6 *	-27,4 ± 51,3
LF [u.n.]	-13,7 ± 21,6 *	13,2 ± 11,6	-21,5 ± 28,2 *	21,6 ± 39,2	-15,5 ± 22,0 *	53,1 ± 31,5
HF [u.n.]	27,8 ± 6,5 *	-25,6 ± 28,5	32,3 ± 55,2 *	-33,7 ± 38,7	32,2 ± 43,3 *	-29,4 ± 36,6
LF/HF	-15,8 ± 43,9 *	74,4 ± 74,4	-24,4 ± 52,9 *	159,6 ± 179,6	-29,9 ± 29,0 *	167,5 ± 127,3
Non linear analysis						
Alpha-slope	10,7 ± 24,6 *	10,1 ± 7,2	15,6 ± 18,9 *	-7,4 ± 11,0	29,0 ± 71,8	18,1 ± 66,2
α-1	-13,5 ± 20,8	8,5 ± 9,9	-18,7 ± 19,3	5,1 ± 27,1	-11,5 ± 15,8	6,6 ± 29,5
α-2	17,5 ± 11,7 *	1,6 ± 2,9	29,0 ± 14,3 *	8,8 ± 9,8	9,4 ± 14,0	11,8 ± 25,8
SD1	-43,1 ± 22,6 *	-36,1 ± 14,5	-43,6 ± 29,5	-50,7 ± 20,6	-51,0 ± 11,2	-35,4 ± 24,9
SD2	-31,9 ± 11,6 *	-18,6 ± 17,0	-31,1 ± 23,2	-34,4 ± 19,9	-49,2 ± 27,4	-9,4 ± 50,2
Cup	-1,3 ± 6,3 *	2,6 ± 5,3	-0,4 ± 9,8	2,9 ± 4,5	2,2 ± 4,8	1,8 ± 8,8
Cdown	1,8 ± 6,3 *	-1,6 ± 6,8	1,0 ± 9,3	-3,0 ± 4,8	-2,0 ± 4,7	-1,0 ± 9,8
ApEn m=2	-38,8 ± 25,1 *	-32,9 ± 12,0	-18,5 ± 43,1	-3,9 ± 30,0	17,7 ± 58,4	-29,7 ± 8,1
SampEn m=2	-40,2 ± 26,0 *	-37,4 ± 10,0	-20,7 ± 47,1	2,4 ± 54,6	20,0 ± 68,6	-36,8 ± 7,8
R.I.	-	-	30,2 ± 26,5	20,6 ± 26,3	11,1 ± 21,3 *	38,6 ± 20,9

Table 1 – Percentage difference (post 1 year – pre), mean values ± standard deviation, of the HRV indexes calculated in time and frequency domain, as well as non linear parameters, during 24 h or 3 h interval related to day and night periods; p<0,05 in the comparison between groups

Discussion and conclusion

The results obtained from the HRV analysis clearly show, after the operation, an heart rate variability decrease and a signal regularity increase in both groups of patients, as it was predictable from literature. These results denote a reduction of the control that the

autonomic nervous system has on the heart and the dependence of that control on a inferior number of parameters.

Lots of authors agree on the fact that a reduced heart rate variability is linked with a lower health state of the cardiovascular system. The HRV indexes decrease is, in fact, correlated with aging [86] and with the presence of specific pathologies [60]. So, it seems that ablation procedure for the management of AF induced a pathological status on the patients treated. Nevertheless, the registered modifications don't seem to have repercussions on the patient's health. On the contrary, when the sinus rhythm restoration is obtained, patients benefit from the operation, with a quality of life improvement.

From the analysis conducted it's clear that the ablation effects on cardiac autonomic system are greater if the lesions are made with HIFU technology in respect with the use of bipolar RF device. In fact, the reduction of all the HRV indexes is greater in the study group than in the control group. Also a decrease in the total power and in the spectral components is observed. Moreover, from the analysis in frequency domain, it can be noticed that, while in the control group the parasympathetic system seems to be mostly affected by the intervention, in the study group the ablation procedure affects the two branches of the autonomic nervous system approximately in the same way.

The calculation of the SD1 and SD2 Poincaré plot parameters confirms a greater reduction of variability, both on the short and long period, in patients treated with HIFU. Finally, it has been shown a more evident increase of low frequency correlation, on long period, and the acquisition of greater signal regularity, always in the study group.

The main limit of this study consists in the few number of enrolled patients, so it is desirable, in order to obtained more reliable and founded results, to increase the number of patients both in the study and control group. Moreover it can be useful to evaluate a longer term follow-up observing how the various parameters change during time.

1. CONTRAZIONE CARDIACA E PRINCIPALI MECCANISMI DI CONTROLLO

Il cuore è un organo muscolare che, con le sue ritmiche contrazioni, determina la circolazione del sangue nei vasi. Le sue pareti sono costituite principalmente da un particolare tipo di tessuto muscolare, il miocardio, che presenta, anatomicamente e funzionalmente caratteristiche proprie sia del tessuto muscolare scheletrico che del tessuto muscolare liscio. La quasi totalità della massa miocardica viene denominata miocardio comune e da esso si distinguono, da un punto di vista anatomico e strutturale, delle strutture muscolari, dette miocardio specifico, che costituiscono il sistema di conduzione cardiaco. A questa componente di miocardio spetta la generazione degli impulsi, da cui dipende la contrazione cardiaca, e la diffusione degli stessi secondo vie preferenziali ad alta velocità di conduzione. Se questo sistema funziona normalmente, la contrazione atriale avviene circa 0,17 secondi prima di quella ventricolare, permettendo così un riempimento supplementare dei ventricoli prima che essi eiettino il sangue verso la periferia. Inoltre tale sistema permette alle pareti di atri e ventricoli di contrarsi simultaneamente in modo da creare un'opportuna pressione nelle cavità cardiache [1]. Si riportano in questo capitolo brevi cenni relativi al sistema di conduzione cardiaco e ai principali meccanismi di controllo che possono influire su di esso comportando delle variazioni del ritmo cardiaco.

1.1 IL SISTEMA CARDIACO DI CONDUZIONE

Si è già detto come nella struttura generale del cuore, accanto al miocardio comune, sia presente un altro miocardio, definito miocardio specifico e costituito da cellule aventi caratteristiche particolari fondamentali per l'origine e la propagazione dello stimolo. Questo miocardio specifico si organizza nel sistema cardiaco di conduzione i cui elementi fondamentali sono riportati qui di seguito e visualizzati in figura 1.1.

- **Nodo Seno-Atriale (S-A)**, localizzato nel solco tra lo sbocco della vena cava superiore e la parete dell'atrio destro, è costituito da un agglomerato di cellule specializzate, dette pacemaker, e rappresenta la sede di insorgenza del battito in condizioni fisiologiche.
- **Vie internodali**, costituiscono il percorso che lo stimolo percorre negli atri fino a raggiungere il nodo Atrio-Ventricolare.
- **Nodo Atrio-Ventricolare (A-V)**, localizzato sulla parete destra del setto atriale, fra l'intersezione della cuspidi settale della valvola tricuspide e lo sbocco del seno coronario. Si tratta del punto in cui si ha un rallentamento dello stimolo prima della sua propagazione ai ventricoli.
- **Fascio di His**, costituisce l'unica connessione muscolare tra atri e ventricoli ed è responsabile della trasmissione dell'impulso tra di essi. All'interno dei ventricoli si divide in branca destra e sinistra.
- **Fibre del Purkinje**, sono le ramificazioni terminali a rete delle due branche ed hanno lo scopo di propagare lo stimolo a tutte le zone dei ventricoli.

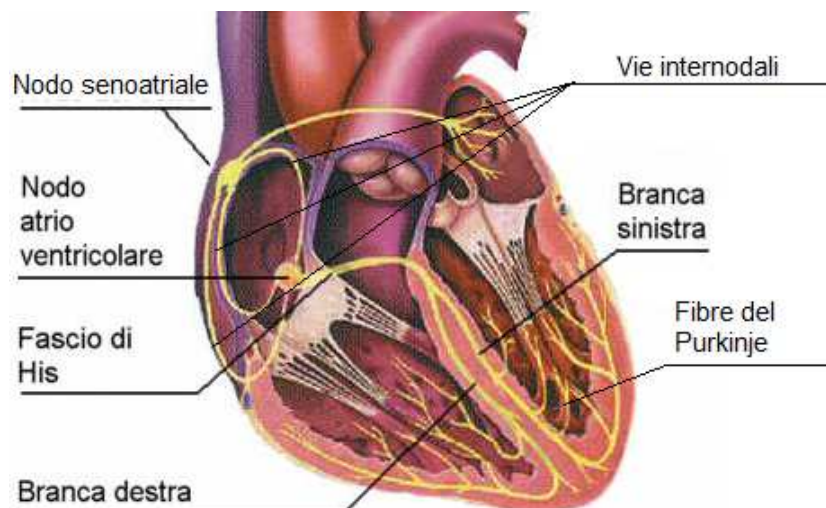


Figura 1.1 - Sistema di conduzione cardiaco

In condizioni fisiologiche, all'inizio di ogni ciclo cardiaco, è quindi il nodo S-A che dà origine all'impulso, da cui dipende la contrazione degli atri prima e dei ventricoli poi, alla frequenza che esso impone. Non si deve però pensare che il nodo S-A sia l'unica possibile sede di insorgenza del ritmo. Infatti, tutte le cellule del sistema di conduzione sono in grado di generare spontaneamente un potenziale d'azione (PdA) ad una propria frequenza ed il fatto che fisiologicamente il pacemaker sia rappresentato dal nodo S-A è legato solo ed esclusivamente alla sua maggiore frequenza di scarica che gli permette di raggiungere prima il potenziale di soglia andando ad impedire alle altre cellule del sistema di conduzione di generare autonomamente dei PdA.

Caratteristica peculiare di tale sistema è quella di avere una velocità di conduzione (2-4 m/s) maggiore rispetto al miocardio comune (0,3 m/s), ed è proprio questa caratteristica a rendere le sue fibre vie preferenziali per la propagazione dello stimolo capaci di ottenere la sincronizzazione della contrazione. Occorre, infine, sottolineare che la propagazione dell'impulso avviene, sia per quanto riguarda l'andamento spaziale che per quello temporale, in modo tale da rendere ottimale la performance ventricolare e quindi la funzione di pompa del cuore.

1.2 IL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO E LA REGOLAZIONE DEL RITMO CARDIACO

Il cuore risulta essere innervato in maniera abbondante dal sistema nervoso autonomo attraverso le sue due componenti: sistema parasimpatico o vagale e sistema simpatico o ortosimpatico. In particolare le fibre nervose di tipo parasimpatico, appartenenti al nervo vago, si distribuiscono principalmente nel nodo S-A e in quello A-V, in misura minore al miocardio atriale e pochissimo a quello ventricolare. Le fibre ortosimpatiche si distribuiscono, invece, a tutte le parti del cuore e sono particolarmente abbondanti nel miocardio ventricolare [1].

Sebbene il cuore sia in grado di contrarsi ritmicamente grazie alla proprietà del tessuto nodale di generare impulsi ritmici indipendentemente dall'integrità delle vie nervose simpatiche e vagali innervanti l'organo stesso, la frequenza con cui questi impulsi vengono

generati è, entro certi limiti, variabile attraverso un controllo nervoso. Il cuore risulta quindi essere costantemente soggetto ad una attività nervosa tonica simpatica e parasimpatica detta rispettivamente tono simpatico e tono vagale.

1.2.1 Effetto della stimolazione parasimpatica

La stimolazione delle fibre nervose parasimpatiche che innervano il cuore induce una liberazione dalle terminazioni nervose di acetilcolina. Questo neurotrasmettitore induce due importanti effetti sul cuore. In primo luogo esso determina una riduzione, abbastanza proporzionale all'intensità dello stimolo, della frequenza di scarica del nodo S-A, e quindi della frequenza cardiaca. Secondariamente va a diminuire l'eccitabilità delle fibre giunzionali poste tra il miocardio atriale e il nodo A-V rallentando la trasmissione del PdA verso i ventricoli. Una lieve stimolazione vagale può anche dimezzare la frequenza del battito, mentre in caso di forte stimolazione può essere completamente bloccata l'attività del nodo S-A e anche la propagazione dell'impulso attraverso la giunzione A-V. Si può quindi affermare che l'azione del sistema parasimpatico sul cuore sia di tipo inibitorio.

I nodi S-A e A-V sono però ricchi di colinesterasi, un enzima che scinde il neurotrasmettitore acetilcolina. Di conseguenza, gli effetti provocati dagli impulsi vagali sono, dopo la fine della stimolazione parasimpatica, di breve durata, in quanto l'acetilcolina liberata a livello dei terminali nervosi viene rapidamente idrolizzata. Ciò conferisce al nervo vago la capacità di controllare battito per battito la funzione del nodo S-A e A-V.

1.2.2 Effetto della stimolazione ortosimpatica

La stimolazione ortosimpatica provoca di fatto effetti, sul cuore, opposti rispetto a quelli descritti per la stimolazione vagale. Tale stimolazione si traduce quindi in un'azione di tipo eccitatorio.

In particolare essa determina un aumento della frequenza di scarica del nodo S-A, e quindi della frequenza cardiaca, un aumento della velocità di conduzione e del grado di

eccitabilità di tutte le parti del cuore, ed infine, un incremento notevole della forza di contrazione del miocardio, sia atriale che ventricolare. In sintesi si può affermare che la stimolazione simpatica agisca sulle proprietà di tutto il cuore, arrivando quasi a triplicare la frequenza del battito e più che raddoppiare la forza di contrazione in caso di stimolazione massimale.

Gli effetti di modulazione dell'attività delle cellule del tessuto di conduzione cardiaco da parte del sistema nervoso simpatico sono dovuti, come nel caso del sistema vagale, all'azione di un neurotrasmettitore, la noradrenalina. Tali effetti risultano però scomparire gradualmente al termine della stimolazione. Questo meccanismo è probabilmente connesso al fatto che la noradrenalina viene liberata dai terminali nervosi delle fibre simpatiche cardiache a velocità relativamente bassa ed i suoi effetti sono mediati da una serie di secondi messaggeri. L'attività simpatica modifica, quindi, la frequenza cardiaca e la conduzione A-V molto più lentamente di quanto non faccia l'attività vagale.

Risulta, comunque, evidente come la frequenza del battito cardiaco sia regolata dal rapporto che esiste in un determinato momento tra attività vagale e attività simpatica.

2. LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

La Fibrillazione Atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più comune. Si tratta di una tachiaritmia sopraventricolare caratterizzata da una contrazione atriale non coordinata e disorganizzata che comporta una compromissione della funzione meccanica degli atri.

Tale aritmia è dovuta ad impulsi elettrici che si scatenano all'interno del miocardio facendo sì che gli atri non seguano più il ritmo sinusale ma si contraggano rapidamente ed in modo irregolare con una frequenza che può variare da 400 a 600 battiti al minuto. Dallo scatenarsi di questi impulsi cardiaci consegue che durante gli episodi di FA si abbiano alcune zone del miocardio atriale che si contraggono simultaneamente e altre che sono in stato di rilassamento, in tal modo non si genererà mai una contrazione coordinata che riguardi tutta la massa miocardica degli atri e si andrà così ad inficiare la funzione atriale di pompa di innesco per i ventricoli.

Fortunatamente il nodo A-V si comporta come un filtro tra il miocardio atriale e quello ventricolare, questo fa sì che non tutti gli impulsi elettrici generati a livello degli atri vengano trasmessi ai ventricoli (Fig. 2.1).

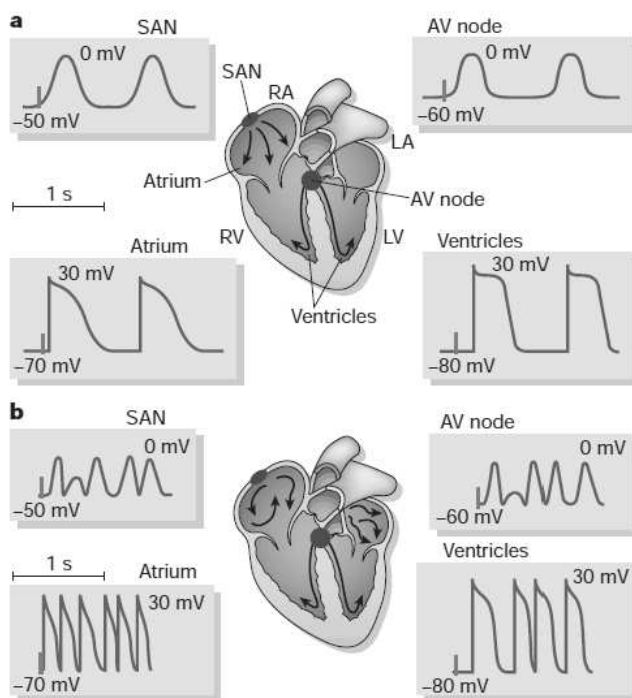


Figura 2.1 - Attivazione elettrica durante FA. **a)** ritmo fisiologico **b)** FA. Sono riportati i potenziali d'azione rappresentativi di Nodo Seno-Atriale (SAN), Atrio, Nodo Atrio-Ventricolare (AV), Ventricoli. La linea verticale riportata sulla registrazione di ogni potenziale d'azione fa riferimento ad un comune istante temporale di riferimento.

Nonostante ciò si riscontra una frequenza ventricolare rapida e irregolare compresa tra i 110 e i 180 battiti al minuto. Occorre, inoltre, tener presente che la risposta ventricolare alla FA dipende da proprietà elettrofisiologiche e in modo particolare dal periodo refrattario, dal nodo A-V, dal livello del tono simpatico e vagale, dalla presenza o assenza di percorsi di conduzione alternativi e dall'effetto dei farmaci.

Sul tracciato elettrocardiografico (ECG) la FA è caratterizzata dalla scomparsa delle onde P di depolarizzazione atriale, sostituite da rapide oscillazioni dette onde fibrillatorie (onde f), variabili in ampiezza, forma e timing, ognuna delle quali rappresenta la depolarizzazione di una parte della massa miocardica atriale. Si riscontra inoltre un ritmo ventricolare rapido ed irregolare con morfologia dei QRS fisiologica nel caso in cui non vi siano disturbi della condizione intraventricolare (Fig. 2.2).

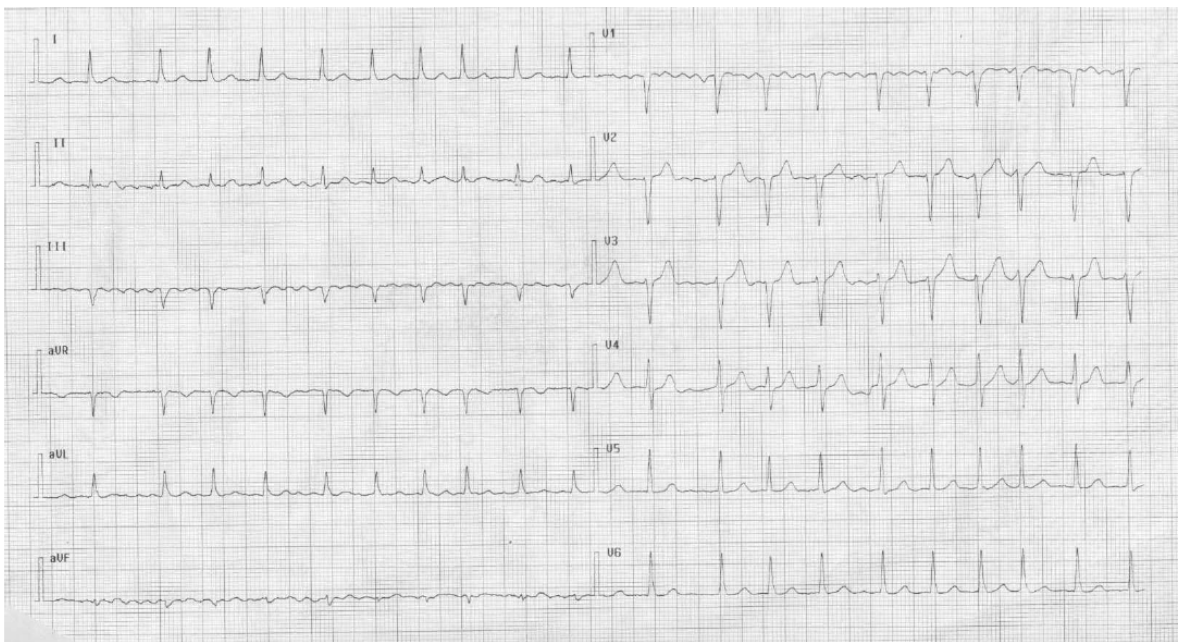


Figura 2.2 - ECG a 12 derivazioni di paziente affetto da FA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

La FA è l'aritmia cardiaca più frequente, si è stimato, infatti, che circa un terzo delle ospedalizzazioni per disturbi del ritmo cardiaco siano relative alla FA e che circa 2.2 milioni di soggetti in America e 4.5 milioni nell' Unione Europea ne siano affetti [2], con un'incidenza che varia dallo 0,4% al 1% della popolazione generale e aumenta con l'età. L'incidenza più bassa è stata riscontrata in soggetti con età inferiore ai 60 anni e un aumento dell' 8% si è registrato in soggetti con età maggiore di 80 anni. L'età media dei pazienti affetti da FA è di 75 anni e circa il 70% ha un'età compresa tra i 65 e gli 85 anni. La prevalenza normalizzata sull'età è, inoltre, più alta negli uomini che nelle donne.

Data l'elevata diffusione di tale patologia, la FA rappresenta anche un problema in termini di spesa per la sanità pubblica, si è calcolato, infatti, che il costo di ogni paziente trattato è di circa 3000 euro all'anno e, considerando la prevalenza della FA, la spesa totale ad essa attribuita risulta essere nell'Unione Europea di circa 13,5 bilioni di euro.

Tra i maggiori fattori che possono predisporre alla FA troviamo: ipertensione, patologie delle valvole cardiache, malattie ischemiche, pericarditi, malattie cardiache congenite, scompenso cardiaco e diabete.

2.2 CLASSIFICAZIONE

Esistono diverse tipologie di classificazione della FA [2]; in primo luogo si può avere una FA non sintomatica o sintomatica, i cui sintomi più comuni possono essere: palpitazioni, dolore toracico, affaticamento e dispnea.

Una volta diagnosticato l'evento di FA occorre distinguere l'episodio isolato dalla FA ricorrente, che si ha quando vengono riscontrati per un paziente almeno due casi di FA. È, comunque, necessario tener presente che può essere difficile definire la durata dell'episodio in esame e la presenza di eventi precedenti che non sono stati rilevati.

Un'ulteriore classificazione può poi essere effettuata sulla base della durata dell' episodio e della modalità con cui è stato ripristinato il ritmo sinusale (Fig. 2.3):

- **FA parossistica:** quando gli episodi hanno una durata che può variare da alcuni secondi a qualche giorno ma non superano durate di 7 giorni e il ripristino del ritmo sinusale avviene in maniera spontanea.
- **FA persistente:** se il ripristino del ritmo sinusale non avviene spontaneamente ma è necessario l'utilizzo di una di cardioversione farmacologica o elettrica e/o gli episodi presentano durate superiori a 7 giorni.
- **FA permanente:** quando il paziente permane in uno stato di FA in quanto la cardioversione elettrica o farmacologica non è risultata efficace oppure si è deciso di non intervenire.

Occorre sottolineare che le diverse tipologie di FA sopra indicate non sono mutuamente esclusive per il singolo paziente che può, per esempio, presentare frequenti episodi di FA parossistica e rari casi di FA persistente o viceversa.

La classificazione prende in considerazione tutti gli episodi di FA con durata superiore a 30 secondi e per i quali non sono riscontrabili cause reversibili.

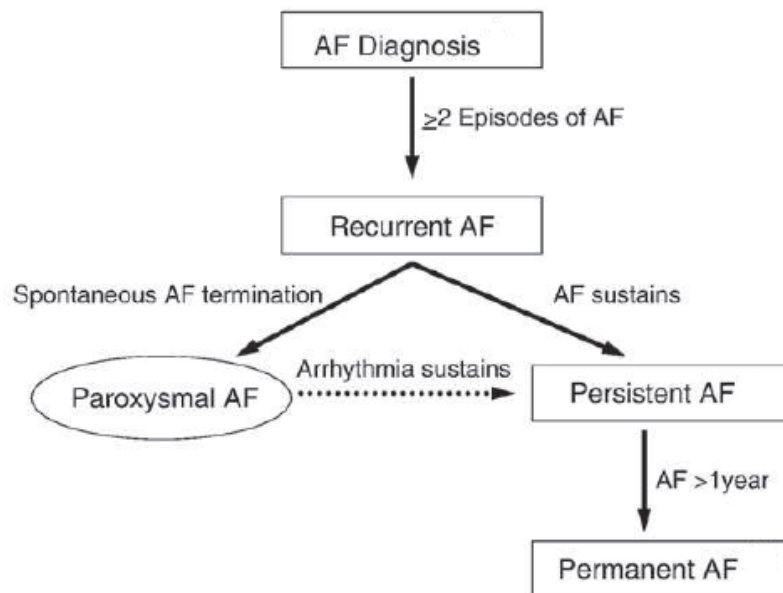


Figura 2.3 - Schema riassuntivo della classificazione relativa alla FA

2.3 VALUTAZIONE CLINICA E STRUMENTALE

La valutazione iniziale di un paziente con FA sospetta o confermata include in primo luogo la definizione del tipo di aritmia, secondo la classificazione riportata nel paragrafo precedente, seguita dall'individuazione, se possibile, della causa che ne ha determinato l'insorgenza e dalla definizione di eventuali fattori cardiaci ed extracardiaci associati [2].

Una visita tradizionale può suggerire la presenza di FA attraverso la detenzione di un irregolare battito, di una pulsazione della vena giugulare non regolare, di una variazione di intensità del primo suono cardiaco o dall'assenza del quarto suono.

Per confermare la diagnosi è necessario comunque un esame elettrocardiografico (ECG) eseguito durante l'evento aritmico (Fig. 2.4), registrazione che può essere facilitata utilizzando un monitoraggio elettrocardiografico delle 24 ore mediante Holter.

Ulteriori esami, non indispensabili per la diagnosi di FA, ma utili per definire il grado di impedimento fisico del paziente, la causa scatenante e la variabilità del ritmo cardiaco nel tempo, possono essere il test da sforzo, l'ecocardiogramma transesofageo o lo studio elettrofisiologico.

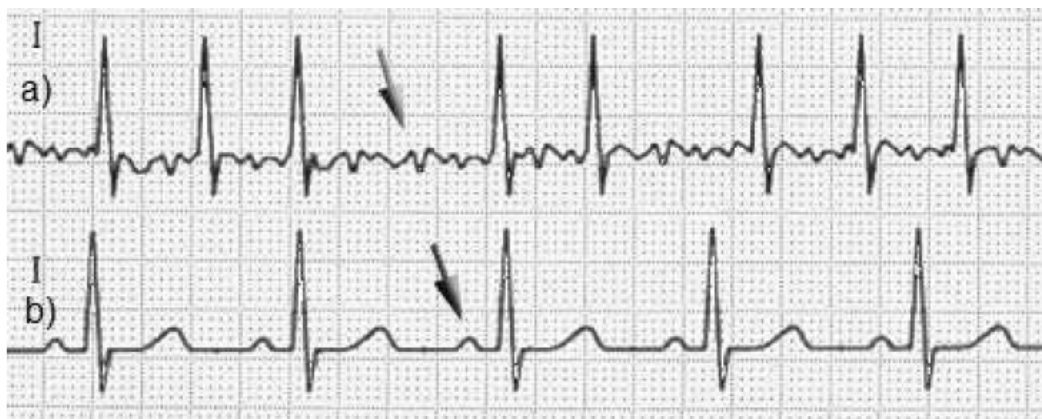


Figura 2.4 – a) ECG registrato durante un episodio di FA, sono indicate con la freccia le tipiche onde fibrillatorie (onde f). b) ECG in ritmo sinusale, la feccia indica l'onda P di depolarizzazione atriale.

2.4 MECCANISMI DI SVILUPPO E MANTENIMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Nonostante la FA sia, come già detto, l'aritmia cardiaca più comune, ancora non sono stati individuati completamente ed in maniera univoca i meccanismi alla base del suo sviluppo. Negli ultimi decenni sono stati proposti tre modelli che cercano di spiegare la modalità di attivazione atriale durante fibrillazione [3].

- **Teoria del meccanismo focale** secondo cui la FA è provocata dalla rapida attivazione di uno o più foci ectopici, ovvero zone del miocardio atriale (foci atriali) o delle vene polmonari (foci venosi) che si depolarizzano autonomamente generando un potenziale d'azione e determinando così la fibrillazione dell'intero miocardio atriale. Tale ipotesi ha trovato conferma negli studi clinici effettuati da Haissaguere et al. [4] in cui si sono individuati i foci ectopici responsabili dell'innescò del fenomeno di FA in un gruppo di 45 pazienti affetti da frequenti eventi di FA parossistica resistente alla terapia farmacologica, evidenziando come foci principali le vene polmonari. Tale studio ha inoltre dimostrato come l'ablazione dei foci individuati comportasse l'estinzione della FA.
- **Teoria del singolo circuito di rientro**, la quale assume la presenza di un singolo circuito di rientro dominante che induce la propagazione nel tessuto atriale di onde con proprietà elettriche variabili. Occorre specificare che il fenomeno del rientro nasce dalla propagazione, in differenti zone di tessuto, di un impulso anormale, cioè non generato nel nodo S-A. Facendo riferimento alla figura seguente (Fig. 2.5) si ha che un battito ectopico generato nella zona II durante il periodo refrattario della zona I non riesce ad attivare quest'ultima propagandosi attraverso il percorso più breve, ma può propagarsi seguendo una via alternativa raggiungendo la zona I quando il suo periodo refrattario è terminato e provocandone così l'attivazione. A questo punto l'impulso lascerà la zona I muovendosi verso la zona II e se il tempo necessario per raggiungerla è sufficiente si avrà una riattivazione della zona II. In questo modo se si presentano opportune condizioni del substrato si avrà una riattivazione continua delle due zone ovvero quello che viene detto circuito di rientro.

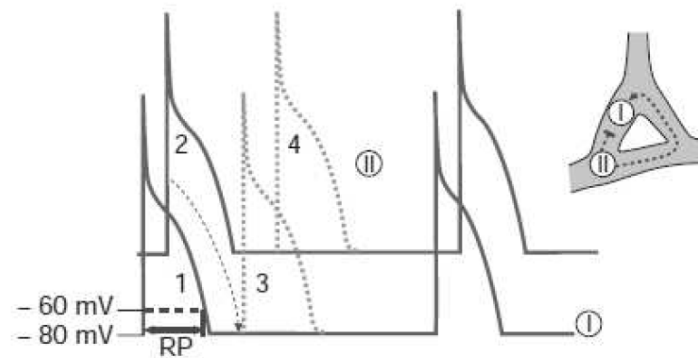


Figura 2.5 - Circuito di rientro formatosi tra le zone I e II connesse come mostrato sulla destra. Un'attivazione prematura (2) della zona II, che non riesce ad attivare direttamente la zona I in quanto ancora in refrattarietà, può sfruttare un percorso alternativo verso la zona I raggiungendola quando essa è in grado di rispondere con la generazione di un potenziale d'azione (3). Questo potenziale d'azione potrà poi propagarsi nuovamente verso la zona II riattivandola così che il processo continui. RP = Periodo Refrattario.

- Teoria ‘Multiple Wavelets’** secondo cui la FA è generata dalla presenza di circuiti di rientro multipli che si propagano in maniera random. Tale ipotesi fu proposta negli anni '60 da Moe e Abildskow i quali suggerirono [5, 6], costruendo anche un modello computazionale [7], che la FA insorga a causa di una disomogeneità dei periodi refrattari nelle diverse zone degli atri, ovvero dalla presenza di aree negli atri con periodi refrattari marcatamente diversi a causa delle quali la conduzione di un fronte d'onda risulta in una sua dissociazione in multipli circuiti di rientro: “daughter wavelets”. Il numero di circuiti di rientro che si formano e si mantengono autonomamente nel tempo dipenderebbe secondo il modello di Moe et al. dal periodo refrattario, dalla massa e dalla velocità di conduzione delle diverse zone atriali, in particolare una grossa massa atriale, con breve periodo refrattario e conduzione ritardata aumenterebbe il numero di circuiti e favorirebbe il mantenimento della FA. La teoria delle “Multiple Wavelet” fu dimostrata in vivo nel 1985 da uno studio di Alessie et al. [8], in cui si mappò l'eccitazione atriale del cuore canino durante un episodio di FA indotta evidenziando la presenza dei circuiti di rientro multipli ipotizzati da Moe.

Occorre sottolineare che i tre meccanismi descritti non sono mutuamente esclusivi ma possono essere associati alle differenti tipologie di FA e coesistere nello stesso soggetto durante i diversi stadi di sviluppo della patologia.

Va evidenziato, inoltre, come l'insorgenza e il mantenimento di una tachiaritmia, quale la FA, necessiti sia di un evento scatenante, "trigger factor", che di un substrato anatomico aritmogenico, ed è proprio l'interazione tra questi due fattori a determinare le caratteristiche cliniche dell'aritmia. Infatti, in assenza di un adeguato substrato, come nel caso di un cuore strutturalmente fisiologico, una marcata attività ectopica, che costituisca il fattore di trigger, può portare solo ad un episodio di FA che si esaurisca autonomamente, FA parossistica. Al contrario, in un atrio rimodellato, basta un minimo trigger per far sì che si instauri una FA che persista sino ad un'azione di cardioversione, FA persistente, o addirittura che permanga anche dopo il tentativo di cardioversione, FA permanente.

Si è fino ad ora parlato dei possibili meccanismi scatenanti l'evento di FA, occorre capire quali siano i fattori in grado di sostenere la condizione aritmica [3].

In primo luogo è necessario tener presente l'azione del sistema nervoso autonomo e in particolare il fatto che uno sbilanciamento dell'attività di tale sistema può provocare variazioni significative delle proprietà elettrofisiologiche del miocardio atriale, le quali potrebbero facilitare l'induzione della patologia.

Altro elemento di cui bisogna tener conto è il rimodellamento atriale, al quale si è sopra accennato. Ovvero una modificazione strutturale o elettrica degli atri che può essere provocata dalla FA stessa, in particolar modo per via dell'elevata frequenza di contrazione atriale o per l'alta pressione di riempimento, oppure che può essere dovuta a fattori cardiovascolari precedenti l'insorgenza dell'aritmia quali ad esempio: ipertensione, malattie coronariche, diabete o patologie valvolari.

Il rimodellamento elettrico, causato principalmente dal mantenimento nel tempo di una frequenza di contrazione atriale elevata, consiste nella variazione delle correnti ioniche che attraversano le membrane delle cellule miocardiche. In particolare si è riscontrata una diminuzione della corrente di Ca^{2+} attraverso i canali di tipo L (I_{CaL}) e una riduzione della corrente di Na^+ (I_{Na}), variazioni che comportano rispettivamente una diminuzione della durata del potenziale d'azione ed una riduzione della velocità di conduzione andando a facilitare il mantenimento di meccanismi di rientro. Un rimodellamento di questo tipo è comunque del tutto reversibile e scompare una volta che si ripristina il ritmo sinusale.

Ciò non avviene, invece, nel caso del rimodellamento strutturale, il quale comporta modificazioni che tendono a permanere anche una volta che gli atri riprendono a contrarsi in modo fisiologico. Tali modificazioni, anch'esse dovute alla persistenza di una prolungata situazione aritmica o spesso già presenti all'insorgere della FA, perché causate da patologie ad essa concomitanti, consistono principalmente nella perdita di massa muscolare degli atri e in una fibrosi atriale diffusa. Anomalie che comportano una non omogeneità del tessuto di conduzione, quindi una sorta di disaccoppiamento elettrico che rende più lenta e difficoltosa l'adeguata propagazione dello stimolo, senza però modificare direttamente le caratteristiche del potenziale d'azione.

2.5 FIBRILLAZIONE ATRIALE E SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Diverse osservazioni sperimentali suggeriscono che il sistema nervoso autonomo giochi un ruolo importante nei meccanismi di iniziazione e mantenimento della FA. In particolare sembra che sia il sistema simpatico che quello parasimpatico possano essere coinvolti e che oltre alla loro influenza in termini assoluti occorra considerare anche le interazioni che intercorrono tra di essi (bilancia simpato-vagale). L'analisi della variabilità cardiaca (Heart Rate Variability – HRV), di cui si parlerà nel Capitolo 4, ha, infatti, permesso di evidenziare come precedentemente all'evento di FA si hanno delle fluttuazioni del tono autonomo. In particolare si è riscontrata una predominanza vagale nei minuti antecedenti l'inizio dell'episodio aritmico in pazienti con un cuore strutturalmente sano, mentre in soggetti affetti da cardiopatia organica, la FA sembra essere preceduta da un aumento del tono simpatico [9, 10]. Coumel suggerì, infatti, l'esistenza di due tipologie di FA [11], la FA “vagale”, la quale insorge prevalentemente la notte o dopo i pasti ed è solitamente preceduta da una progressiva riduzione della frequenza cardiaca, e la FA “adrenergica”, che è meno frequente rispetto alla precedente, viene registrata nella maggior parte dei casi durante il giorno, è preceduta da un incremento della frequenza cardiaca e può essere favorita dall'esercizio fisico o dallo stress emotivo. Tuttavia, questa suddivisione nella modalità di iniziazione della FA non è sempre così netta ed alcuni pazienti mostrano

entrambe le modalità di insorgenza suggerendo che l'interazione tra vago e simpatico sia più complessa.

L'analisi HRV relativa ai minuti che precedono l'insorgenza di FA, in pazienti con frequenti episodi di FA parossistica ad insorgenza notturna (n=17) e ad insorgenza diurna (n=12) [12], ha documentato che il 90% degli episodi di FA considerati era preceduto da modificazioni significative dell'equilibrio simpato-vagale nell'intervallo tra 5-10 minuti prima dell'insorgenza della FA rispetto all'intervallo 10-20 minuti. Questa osservazione indica che rapide modificazioni del tono autonomo sono in grado di favorire l'insorgenza della FA probabilmente per la presenza di un substrato elettrofisiologico "sensibile" alle modificazioni vagali e simpatiche.

È noto come il sistema nervoso autonomo sia in grado di modificare le proprietà elettrofisiologiche cardiache. In particolare la stimolazione vagale accorcia il periodo refrattario dell'atrio, aumenta la disomogeneità della ripolarizzazione atriale, anche in zone contigue dello stesso atrio, e facilita così la capacità di un singolo battito ectopico di indurre FA. Al contrario, sono meno noti gli effetti della stimolazione simpatica. Uno studio sperimentale condotto su cani [13] ha dimostrato che sia la stimolazione vagale che simpatica accorciano il periodo refrattario e la lunghezza d'onda del circuito di rientro, mentre soltanto la stimolazione vagale e non quella simpatica aumenta la durata della fibrillazione atriale indotta. Questi effetti contrastanti del vago e del simpatico sulla FA sono secondari rispetto al significativo aumento degli indici di dispersione della refrattarietà durante la stimolazione vagale, effetto questo assente durante stimolazione simpatica pur a parità di accorciamento del periodo refrattario stesso. Ciò sembra evidenziare che il sistema simpatico abbia un ruolo di secondo piano nel promuovere e sostenere la FA. A confermare invece l'importanza del sistema vagale sono i recenti studi condotti a seguito di interventi di ablazione delle vene polmonari, i quali mostrano come la denervazione vagale sia in grado di ridurre notevolmente la possibilità di recidive di FA nei pazienti trattati [14, 15].

2.6 CONSEGUENZE DELLA FIBBRILLAZIONE ATRIALE

È possibile riscontrare due fondamentali tipologie di conseguenze che la FA può comportare sul sistema cardiocircolatorio: conseguenze di tipo emodinamico e conseguenze tromboemboliche [2, 16].

2.6.1 Conseguenze emodinamiche

Si è già evidenziato, all'inizio del presente capitolo, come la FA sia caratterizzata da una contrazione della massa atriale non coordinata, da un'irregolare risposta ventricolare e da un complessivo aumento della frequenza cardiaca, tutti fattori che possono influenzare la funzione emodinamica.

Innanzitutto è, infatti, evidente come la perdita di una contrazione atriale sincrona vada ad inficiare la funzione di pompa dell'atrio riducendo il contributo che essa dà al riempimento ventricolare. Da ciò può conseguire una diminuzione della gittata cardiaca, specialmente in pazienti con impedimento al riempimento ventricolare diastolico a causa di ipertensione, stenosi alla valvola mitrale oppure cardiomiopatia ipertrofica o restrittiva.

Una riduzione della portata cardiaca può derivare anche dalle variazioni che l'irregolare risposta ventricolare alla FA comporta sulla frequenza cardiaca. Uno studio condotto negli anni '80 su modelli canini [17] ha, infatti, dimostrato una diminuzione della portata cardiaca del 9% a causa di un'irregolare frequenza ventricolare e diversi anni dopo ciò è stato confermato avvenire anche nell'uomo [18].

All'irregolarità della risposta ventricolare alla FA è da attribuire anche la diminuzione del flusso coronarico e quindi della perfusione miocardica che si è riscontrata in soggetti affetti da FA, conseguenza che può essere particolarmente importante in quei pazienti con patologia alle arterie coronariche in cui viene limitata una vasodilatazione compensatoria.

Infine, la funzione emodinamica può essere inficiata dallo sviluppo di una cardiomiopatia derivante dal mantenimento per lunghi periodi di una frequenza cardiaca media più elevata rispetto ai valori fisiologici e tipica dei pazienti affetti di FA.

2.6.2 Conseguenze tromboemboliche

La FA si è dimostrata essere correlata ad un aumento del rischio di stroke e di trombosi sistemica. È stato, infatti, dimostrato che il 15% dei casi di stroke sono legati alla presenza di tale aritmia [19] e che il rischio annuale di stroke in pazienti affetti da FA è di circa il 5% [20], valore che può aumentare nel caso dell'aggiunta di ulteriori fattori di rischio. Il rischio di trombosi sistemica non è, infatti, omogeneo all'interno dei pazienti con FA e può dipendere da molti elementi quali ad esempio, malattie valvolari, dilatazione dell'atrio sinistro, ipertrofia del ventricolo sinistro, età avanzata, ipertensione, diabete e altri ancora. Ovviamente occorre tener presente che un aumento della durata e della frequenza degli episodi di FA comporta un aumento del rischio di trombosi sistemica e in particolare convenzionalmente si ritiene che la formazione di materiale trombotico richieda una presenza continua dell'aritmia per almeno 48h, nonostante tale materiale sia stato identificato mediante ecocardiogramma transesofageo anche dopo un tempo inferiore [21]. La formazione di trombi si manifesta in pazienti affetti da FA, in quanto, in conseguenza all'aritmia, si ha il soddisfacimento della triade di Virchow, ovvero si presentano i tre fattori che, secondo lo scienziato, sono necessari per sviluppare trombosi. Tali elementi sono (Fig. 2.6) :

- stasi sanguigna, la quale si può presentare in pazienti con FA principalmente nella cavità atriale sinistra o nell'auricola, per via della riduzione della velocità di flusso dovuta alla perdita di una contrazione miocardica organizzata e alla possibilità di una dilatazione atriale conseguente il rimodellamento strutturale indotto dalla patologia. Questa riduzione di flusso è considerata il precursore principale nella formazione di materiale trombotico ed è pertanto ritenuta un marker di rischio;
- anormalità nelle pareti dei vasi, nel caso della FA si hanno variazioni del tessuto atriale, in particolare, come già evidenziato nel paragrafo precedente, necrosi cellulare e fibrosi;
- anormalità nei costituenti del sangue, prevalentemente piastrine e proteine coinvolte nel processo a cascata della coagulazione (come ad esempio il fibrinogeno). Sono state, infatti, riscontrate in pazienti affetti da FA anomalie nell'attività delle piastrine e nelle funzioni trombotiche e fibrinolitiche [22];

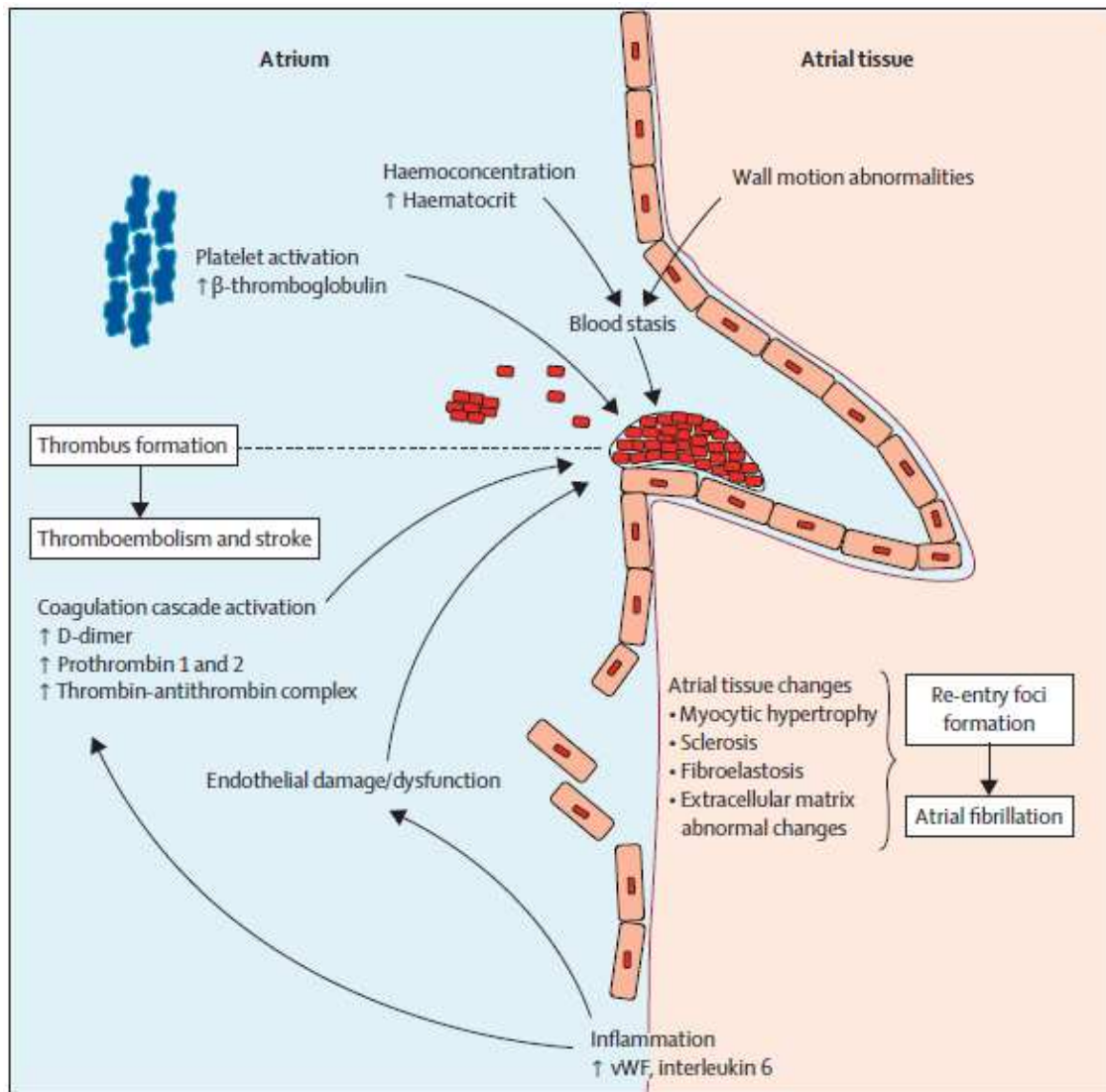


Figura 2.6 - Figura riassuntiva dei meccanismi tromboembolici nella FA

Una terapia anticoagulante può diminuire il rischio tromboembolico nei pazienti in cui non è possibile convertire il ritmo e mantenerlo sinusale [20, 23]. Due sono i medicinali indicati per la profilassi in pazienti affetti da FA, Warfari e Aspirina, in grado di ridurre il rischio di stroke rispettivamente del 68% e del 20-30%. D'altra parte occorre tener presente gli effetti legati ad una terapia anticoagulante, essa aumenta, infatti, il rischio di emorragia, soprattutto in caso di un'eccessiva anticoagulazione, di uno scarso controllo dell'ipertensione e di età avanzata.

2.7 MANIFESTAZIONI CLINICHE E QUALITÀ DI VITA

La FA presenta manifestazioni cliniche eterogenee e può essere, come già detto asintomatica o sintomatica [2]. I principali sintomi, che variano con la frequenza ventricolare, con il sottostante stato funzionale, con la durata della fibrillazione e con la percezione individuale del paziente, sono: palpitazioni, dolore toracico, dispnea e affaticamento. Ulteriore sintomo può essere la sincope, evento raro, ma grave, che di solito può indicare una eccessiva diminuzione della risposta ventricolare, l'associazione alla FA di stenosi valvolare aortica o di una cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, una complicanza cerebrovascolare o la presenza di una via di conduzione atrio-ventricolare anomala. L'evento di FA può quindi essere immediatamente riconosciuto da uno questi sintomi, oppure dall'occorrenza di una delle sue conseguenze emodinamiche o trombotiche, ma può anche seguire un periodo asintomatico di durata sconosciuta.

Sebbene l'ictus costituisca sicuramente la complicanza più temibile della FA, con un evidente crollo della qualità di vita del soggetto, anche lo stesso disturbo del ritmo è in grado di ridurre la qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti, sia in termini di impedimento funzionale che come fastidio associato prevalentemente alle palpitazioni.

3. TRATTAMENTI PER LA FIBRILLAZIONE **ATRIALE**

Il trattamento di pazienti affetti da FA può mirare [2]:

- al controllo della frequenza cardiaca e quindi della risposta ventricolare
- al controllo del ritmo, ovvero al ripristino e al mantenimento di un ritmo sinusale

In entrambi i casi è, inoltre, fondamentale prevenire possibili conseguenze tromboemboliche.

Inizialmente si può optare sia per una strategia di controllo della frequenza cardiaca, che non preveda necessariamente il ripristino del ritmo sinusale, sia per una cardioversione elettrica o farmacologica che si ponga, invece, l'obiettivo del ripristino del ritmo fisiologico.

La scelta dell'approccio da seguire va discusso con il paziente considerando diversi fattori, quali: tipologia della FA, se si tratta di un primo evento o di una recidiva, gravità dei sintomi, malattie cardiovascolari associate, età del soggetto e condizioni cliniche di base.

Al primo riscontro di FA, anche se asintomatica, è generalmente indicato almeno un tentativo di ripristino del ritmo sinusale, compatibilmente con l'età del paziente e la presenza di patologie associate. Se l'aritmia è di recente insorgenza e in assenza d'importante cardiopatia la prima scelta terapeutica per il ripristino del ritmo sinusale è costituita dai farmaci antiaritmici. In caso di durata maggiore dell'aritmia, di cardiopatia importante in atto, o d'instabilità emodinamica, si opta, invece, per la cardioversione elettrica. Occorre considerare che la cardioversione farmacologica risulta meno efficace rispetto a quella elettrica, ma quest'ultima richiede la sedazione, se non addirittura l'anestesia, del paziente.

Il rischio di fenomeni tromboembolici o di ictus cerebrale è sostanzialmente identico, tanto che, sia in caso di cardioversione elettrica, che farmacologica, se l'aritmia è insorta da un tempo superiore alle 48 ore, è necessario completare un ciclo di trattamento anticoagulante prima di ripristinare il ritmo sinusale.

Dopo il ripristino del ritmo sinusale, in molti casi non è necessaria alcuna profilassi delle recidive. Se, invece, in base al quadro clinico la profilassi viene considerata opportuna, il primo step terapeutico è generalmente costituito dai farmaci antiaritmici, assunti al bisogno o secondo una terapia continuativa.

Ulteriore alternativa per il trattamento della FA consiste nell'ablazione per via percutanea o chirurgica. Un approccio di questo tipo si pone l'obiettivo di eliminare in maniera definitiva i substrati aritmici. Principalmente a causa della sua invasività, tale approccio, viene però solitamente considerato solo in un secondo momento ad eccezione di alcuni casi, come ad esempio soggetti giovani con FA particolarmente sintomatica, in cui in alternativa ad una prolungata terapia farmacologica si preferisce agire con l'ablazione.

3.1 TERAPIA FARMACOLOGICA

I farmaci antiaritmici costituiscono un metodo di terapia efficace per la FA e possono porsi sia lo scopo di ripristinare e mantenere il ritmo sinusale, che di controllare la risposta ventricolare.

La percentuale di ripristino del ritmo è tuttavia in stretto rapporto con la durata dell'aritmia. L'efficacia dei farmaci risulta essere elevata se essi sono impiegati entro 7 giorni dall'inizio dell'evento aritmico e diminuisce progressivamente al trascorrere di tale intervallo temporale [2]. La terapia farmacologica non risulta, quindi, essere particolarmente efficace nel caso di FA persistente.

Occorre, comunque tener presente che la FA di recente insorgenza presenta un'alta percentuale di ripristino spontaneo del ritmo sinusale. Un elevato numero di pazienti mostra, infatti, cardioversione spontanea entro le prime 24-48 ore, dopo 7 giorni però la probabilità che il ritmo torni ad essere sinusale senza alcun intervento terapeutico scende notevolmente.

Si riporta nella tabella seguente (Tab. 3.1) la classificazione dei farmaci antiaritmici più comune, *Vaughan Williams Classification*, modificata per includere anche i farmaci entrati in uso dopo la sua prima stesura.

Classe IA: agenti che deprimono la velocità di attivazione e prolungano il potenziale d'azione bloccando i canali Na ⁺
<i>Disopiramide</i> * <i>Procainamide</i> * <i>Chinidina</i> *
Classe IB: agenti che, agendo sempre sui canali Na ⁺ , accorciano il potenziale d'azione alterando modestamente la velocità di attivazione
<i>Lidocaina</i> <i>Mexiletina</i>
Classe IC: agenti che, bloccando i canali Na ⁺ , come gli altri farmaci della classe I, prolungano il potenziale d'azione, riducono la velocità di attivazione e aumentano la refrattarietà
<i>Flecainide</i> * <i>Propafenone</i> *
Classe II: agenti che bloccano i recettori β-adrenergici (β-bloccanti)
<i>Propranololo</i> * <i>Metoprololo</i>
Classe III: agenti che bloccano i canali del K ⁺
<i>Amiodarone</i> * <i>Bretilio</i> <i>Dofetilide</i> * <i>Ibutilide</i> * <i>Sotalolo</i> *
Classe IV: agenti che bloccano i canali del Ca ²⁺
<i>Verapamil</i> * <i>Diltiazem</i> *

Tabella 3.1 – Classificazione di Vaughan Williams per i farmaci antiaritmici. Tutti i farmaci riportati nella lista sono stati approvati per l'uso clinico dalle agenzie di regolamentazione degli USA e/o europee. Tuttavia essi non sono tutti disponibili nei diversi paesi. Quelli contrassegnati da asterisco sono utilizzabili in Italia secondo quanto riportato nelle *Linee Guida AIAC 2006 sul trattamento della fibrillazione atriale* [24]

I medicinali appartenenti alle classi I e III, agenti rispettivamente sui canali Na⁺ e K⁺, sono quelli maggiormente utilizzati per la cardioversione e hanno quindi l'obiettivo di ripristinare e mantenere il ritmo sinusale. I β-bloccanti e i calcio-antagonisti, classi II e IV, vengono, invece, utilizzati per il controllo della risposta ventricolare. Essi non hanno,

infatti, i presupposti di azione elettrofisiologici per interrompere la FA ma sono in grado di agire rallentando la conduzione a livello del nodo A-V.

Dato l'alto rischio di eventi tromboembolici cui sono continuamente esposti i pazienti affetti da FA, la terapia farmacologica deve comunque essere accompagnata da una terapia anticoagulante.

3.2 CARDIOVERSIONE ELETTRICA

La cardioversione elettrica (CVE), introdotta nella pratica clinica circa 40 anni fa, risulta essere un metodo molto efficace per l'interruzione della FA e il ripristino del ritmo sinusale [2, 25]. Consiste nell'applicazione transtoracica di corrente continua, sincronizzata con l'attività intrinseca del cuore, cioè erogata in concomitanza con la fase di depolarizzazione ventricolare (complesso QRS dell'ECG), per evitare che lo shock elettrico possa avvenire nel periodo vulnerabile del ciclo cardiaco, ovvero la ripolarizzazione, e indurre una fibrillazione ventricolare.

L'erogazione dell'impulso elettrico ad alta energia ha lo scopo di depolarizzare la maggior parte possibile del miocardio eccitabile, interrompendo, quindi, il ritmo cardiaco in atto e permettendo così al ritmo sinusale di riemergere. L'efficacia della CVE dipende dalla natura della sottostante patologia cardiaca e dalla quantità di corrente che attraversa il miocardio atriale, corrente che è a sua volta influenzata da diversi fattori, quali: capacità dei condensatori del defibrillatore, forma d'onda di defibrillazione, forma e posizionamento delle placche di defibrillazione, interfaccia tra placche e cute e impedenza transtoracica.

Ovviamente, al fine di evitare effetti deleteri sul miocardio e sull'emodinamica cardiaca, è desiderabile utilizzare l'energia più bassa possibile per ottenere la cardioversione, allo stesso tempo, occorre, però, cercare di diminuire il numero di shock totali erogati. Per questo motivo nel caso di utilizzo di un apparecchio a forma d'onda monofasica si utilizza solitamente un primo shock di almeno 200 J e se l'aritmia non viene interrotta si incrementa l'energia di shock fino ad un massimo di 400 J. Gli apparecchi che utilizzano

una forma d'onda bifasica richiedono energie di cardioversione più basse, permettendo l'utilizzo di un primo shock nell'ordine dei 100 J, e sono per questo raccomandabili.

L'impedenza transtoracica è minore utilizzando le tradizionali placche metalliche associate a pasta conduttrice rispetto alle placche adesive monouso; queste ultime, tuttavia, consentono il posizionamento in sede antero-posteriore (tra la regione infra-clavicolare destra e l'apice della scapola sinistra), che, in alcuni casi, è risultata più efficace rispetto alla posizione antero-apicale (tra il margine sternale destro e l'apice ventricolare sinistro) nel convertire a ritmo sinusale i pazienti in FA (96 vs 78%) [26,27].

L'insuccesso tecnico della CVE è determinato dall'incapacità di ottenere l'interruzione dell'aritmia per almeno un ciclo cardiaco e deve essere differenziato dall'insuccesso clinico nel quale, dopo una cardioversione tecnicamente efficace, si assiste ad una immediata o precoce recidiva dell'aritmia.

Il successo clinico della CVE per la FA è comunque elevato e varia tra il 70 e il 99% [28, 29]. Questa ampia variabilità è determinata da diversi fattori, come caratteristiche dei pazienti, forma d'onda utilizzata per lo shock e definizione di successo.

La CVE deve essere eseguita a paziente digiuno e anestetizzato. Per l'anestesia sono consigliabili anestetici a breve emivita in modo da poter gestire il paziente in regime di day-hospital.

I rischi della CVE sono legati essenzialmente alla possibilità di sviluppare aritmie cardiache e al tromboembolismo. Differenti sono le aritmie che possono manifestarsi dopo CVE, ma esse sono prevalentemente di tipo bradiaritmico. Tachicardia o fibrillazione ventricolare possono, invece, svilupparsi a seguito dello shock.

Per quanto riguarda il rischio tromboembolico, esso può essere ridotto prescrivendo l'assunzione di farmaci anticoagulanti prima di effettuare la CVE. Infatti, se tale rischio, durante CVE in assenza di terapia anticoagulante, raggiunge il 7%, nel caso di utilizzo di un trattamento anticoagulante efficace per 3-4 settimane, si riduce allo 0,5% [25].

3.3 ABLAZIONE TRANSCATETARE PER VIA PERCUTANEA

Si è già detto come l'insorgenza della FA richieda sia un trigger che un substrato aritmogeno favorente. L'obiettivo delle procedure di ablazione è quello di prevenire la FA eliminando i possibili trigger e modificando il substrato aritmogeno [2, 25].

L'ablazione transcatteterare per via percutanea è una moderna modalità terapeutica che mira all'ottenimento di tali fini tramite la creazione di una lesione necrotico-coagulativa ottenuta mediante l'applicazione a livello endocardico di un catetere che può sfruttare diversi tipi di energia, di cui la più usata è la radiofrequenza. Questa determina il riscaldamento del tessuto cardiaco per convezione e di conseguenza l'ottenimento di una lesione che altera in maniera definitiva il substrato aritmogeno, allo scopo di eliminare quindi anche l'aritmia.

Nel Capitolo 2 (Par. 2.4) si era evidenziato come le vene polmonari si siano dimostrate le sedi più comuni di trigger per l'insorgenza di FA, per questo motivo la strategia di ablazione transcatteterare attualmente più usata consiste proprio nell'isolamento elettrico delle vene polmonari mediante lesioni circolari intorno agli osti, intervento che dovrebbe verosimilmente agire sia sui trigger che sul substrato della FA. Le lesioni circolari possono, infatti, anche modificare il substrato aritmogeno eliminando porzioni di tessuto adiacenti alle giunzioni atrio-vene polmonari che sono essenziali per l'innescamento e il mantenimento della FA, riducendo la massa critica di tessuto atriale necessario per sostenere i meccanismi di rientro ed interrompendo le fibre nervose simpatiche e parasimpatiche provenienti dai gangli del sistema nervoso autonomo. Inoltre questo tipo di lesioni ablativo può interessare anche sedi meno comuni di trigger, come vena e legamento di Marshall e parete posteriore dell'atrio sinistro.

In base alle più comuni raccomandazioni l'ablazione transcatteterare non dovrebbe essere considerata come terapia di prima scelta per il trattamento della FA, rappresentata solitamente, come già detto, dai farmaci antiaritmici. Il suo uso, pertanto, tranne che in alcune rare situazioni cliniche, dovrebbe essere riservato solo ai casi in cui almeno un tentativo di trattamento con tali farmaci è già fallito.

Per via dello stress psicofisico che la procedura di ablazione della FA comporta per il paziente e a causa della presenza di varie fasi della procedura che possono comportare stimoli dolorifici intensi o reazioni vaso-vagali, in particolare durante le erogazioni di

radiofrequenza a livello della parete posteriore dell'atrio o a livello di zone ricche di fibre del sistema nervoso autonomo, viene indotto al paziente uno stato di sedazione più o meno profonda a seconda delle preferenze del laboratorio e della disponibilità di assistenza anestesiológica.

Prima e dopo la procedura di ablazione viene eseguita un'anticoagulazione secondo le linee guida che si applicano a tutti i pazienti in FA e ai candidati alla cardioversione. Occorre ricordare che il rischio trombotico è maggiore nei pazienti sottoposti ad ablazione rispetto a quelli sottoposti a semplice cardioversione, in quanto l'ablazione danneggia aree di endocardio atriale di varia estensione, favorendo così la formazione di trombi.

Per quanto riguarda l'efficacia della procedura a medio e lungo termine, numerosi studi randomizzati e controllati, oltre che studi di metanalisi, hanno verificato la superiorità dell'ablazione rispetto alla terapia medica nel prevenire recidive di FA a 6-12 mesi [25]. Si è inoltre riscontrato un maggior successo nel trattamento della FA parossistica rispetto alla FA persistente.

Questa strategia ablativa è, comunque, indicata prevalentemente per il trattamento di pazienti affetti da FA isolata.

3.4 CHIRURGIA PER LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

La chirurgia per la FA è nata come applicazione in senso terapeutico dei concetti sviluppati negli ultimi 25 anni riguardo i meccanismi elettrofisiologici alla base di questa aritmia. Negli anni '80 la ricerca permise di individuare gli elementi clinici necessari per curare chirurgicamente la FA. Gli obiettivi che si cercava di raggiungere consistevano nel ripristinare e mantenere un ritmo sinusale eliminando i sintomi dovuti ad un battito irregolare, nell'evitare stasi sanguigna nell'atrio e ridurre quindi il rischio tromboembolico e nel preservare la funzione atriale assicurando una buona performance cardiaca. I metodi più comuni per il trattamento dell'aritmia, ovvero cardioversione farmacologica o elettrica e controllo della risposta ventricolare, non permettono, infatti, di ottenere risultati clinici del tutto soddisfacenti anche a causa degli effetti collaterali dovuti ai farmaci antiaritmici e all'elevato rischio di eventi tromboembolici ad essi associati. Per ovviare a questi

inconvenienti si è reso necessario sviluppare dei metodi che potessero trattare in maniera definitiva questa aritmia e ciò ha portato all'ideazione di tecniche ablativistiche chirurgiche o percutanee.

È ormai da oltre 20 anni che la chirurgia viene applicata alla FA con risultati positivi. Durante questi anni essa è andata incontro a una progressiva evoluzione verso una minore invasività, che sicuramente ha contribuito alla sua diffusione. La dimostrazione dell'effettiva efficacia e sicurezza dell'ablazione chirurgica della FA è stata riportata in numerosi studi, soprattutto retrospettivi, anche se rimane comunque una tecnica che viene spesso applicata in concomitanza con altri interventi cardiocirurgici, in particolare interventi di riparazione o sostituzione valvolare. L'ablazione chirurgica stand alone, ovvero non associata ad altro intervento cardiocirurgico, è, infatti, meno supportata da evidenza scientifica anche se grazie allo sviluppo dei più moderni approcci mini-invasivi tale tecnica si sta diffondendo sempre più nei pazienti affetti da FA isolata senza altre patologie organiche concomitanti. [2, 25, 30]

3.4.1 Prime procedure chirurgiche della fibrillazione atriale

Il primo trattamento non-farmacologico proposto per il trattamento della FA fu il blocco della conduzione A-V. Diversi tentativi furono effettuati tra gli anni '60 e '70 come la legatura o l'elettrocauterizzazione del nodo A-V e la resezione chirurgica del fascio di His. Questi interventi, però, oltre ad avere un successo variabile nel mantenere un blocco permanente erano gravati da complicanze quali, l'insufficienza della valvola tricuspide, difetti al setto interventricolare e lesioni ai seni aortici.

Grazie al contributo di Harrison et al. [31] e di Scheinman et al. [32], però, *l'ablazione del fascio di His* divenne fino al 1990, cioè fino all'avvento della procedura Maze, la metodologia di cura più diffusa per i pazienti che richiedevano un trattamento non-farmacologico della FA [33].

Harrison pubblicò, nel 1977, uno studio in cui si descriveva un nuovo metodo per la produzione di un blocco permanente della conduzione A-V testato sia su animali che sull'uomo. L'intervento prevedeva l'iscrizione di una linea di lesione tra l'orifizio del

seno coronarico e la porzione atriale del setto membranoso di fianco alla valvola tricuspide utilizzando una sonda con punta raffreddata da ossido nitrico fino ad una temperatura di -60°C applicata per un tempo variabile dai 90 ai 120 secondi. Alcuni anni dopo, nel 1982 anche Scheinman contribuì alla diffusione della procedura di ablazione del fascio di His ottenendo un completo blocco atrioventricolare mediante l'utilizzo di un catetere endovenoso.

Ovviamente all'ablazione del fascio di His era necessariamente associato l'impianto di un pacemaker ventricolare permanente.

Occorre sottolineare che tale procedura era volta principalmente ad un controllo della risposta ventricolare, infatti, non veniva effettuata nessuna azione sugli atri che continuavano a fibrillare. Non si poneva inoltre rimedio al rischio tromboembolico e solo in parte si risolvevano le conseguenze emodinamiche.

Al fine di ovviare alla necessità di una stimolazione elettrica definitiva, nel 1980, Williams et al. [34] misero a punto una nuova procedura chirurgica, l'*isolamento atriale sinistro*, volta, appunto ad isolare elettricamente l'atrio sinistro preservando il normale sistema di conduzione cardiaco. In questo modo la FA veniva confinata all'atrio sinistro mentre il resto del cuore riacquistava e manteneva un ritmo sinusale (Fig. 3.1). Mediante questa tipologia di intervento si era in grado di correggere due delle tre conseguenze dannose della FA, ovvero il ritmo ventricolare irregolare e inaspettatamente anche la compromissione emodinamica. Non si agiva però sul rischio tromboembolico, infatti, la quasi totale assenza di contrattilità dell'atrio sinistro, isolato chirurgicamente, rendeva comunque necessario un trattamento anticoagulante.

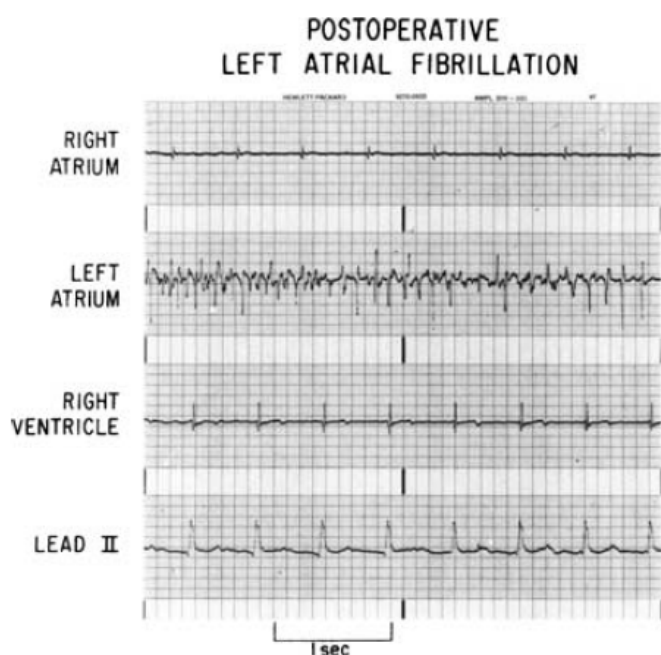


Figura 3.1 – Dimostrazione elettrocardiografica della residua fibrillazione unicamente in atrio sinistro a seguito di una procedura di isolamento atriale sinistro

Nel 1985 Guiraudon e il suo gruppo [35] introdussero una tecnica chirurgica per mezzo della quale veniva isolata una “striscia” di tessuto cardiaco compresa tra il nodo S-A e quello A-V dal resto del miocardio. Tale tecnica fu chiamata *Corridor Procedure*. Lo scopo era quello di permettere al nodo S-A di guidare il ritmo ventricolare e di impedire all’attività elettrica caotica responsabile della FA di trasmettersi ai ventricoli. Tuttavia gli atri potevano continuare a fibrillare o comunque, essendo del tutto isolati, potevano sviluppare un loro ritmo intrinseco. In questo modo non era possibile il generarsi di un sincronismo A-V e quindi non si risolvevano le conseguenze emodinamiche legate alla FA, come anche quelle tromboemboliche [36].

Tutti i metodi chirurgici fino ad ora considerati miravano quindi a confinare la FA in una certa regione degli atri in modo tale da controllare e minimizzare la risposta ventricolare; ciò che però si voleva cercare di ottenere era una completa rimozione della FA [36].

3.4.2 Procedura Maze

La procedura Maze ha rappresentato negli ultimi 20 anni la tecnica standard per il trattamento della FA con approccio chirurgico. Tale tecnica è stata sviluppata con lo scopo di impedire agli atri di fibrillare individuando un modo per interrompere la formazione di qualsiasi circuito di rientro [36]. Il suo sviluppo si basò su studi elettrofisiologici che spiegarono come la capacità del tessuto atriale di fibrillare sia determinata dalla relazione esistente tra il periodo refrattario effettivo del miocardio atriale e la superficie di atrio disponibile per lo sviluppo di un circuito di rientro. Nel momento in cui un’onda di depolarizzazione attraversa l’atrio, una simile un’onda di ripolarizzazione segue la prima ad una determinata distanza, detta periodo refrattario effettivo dell’atrio in quella particolare regione. La dimensione di un circuito di rientro è determinata dalla durata del periodo refrattario atriale: più è lungo il periodo refrattario più grande sarà il circuito di rientro e viceversa. Fortunatamente il periodo refrattario effettivo del miocardio atriale, se comparato alla dimensione complessiva degli atri, è relativamente lungo, sia in atri sani che patologici, di conseguenza è necessaria un’area di tessuto atriale relativamente estesa ed elettricamente contigua affinché il circuito di rientro possa formarsi.

La procedura Maze, applicata per la prima volta nel 1987 e descritta negli studi di Cox et al. [37], consiste nel creare una serie di incisioni nella parete atriale per poi risuturarle. Queste linee di sutura, cicatrizzandosi, creano un isolamento elettrico che impedisce il formarsi di circuiti di rientro. Esse sono, infatti, posizionate in modo che non vi sia nell'atrio spazio fisico sufficiente per lo sviluppo di tali circuiti. Le linee di sutura non devono, inoltre, influire sull'attività del nodo S-A che dovrebbe, dopo l'intervento, tornare a ricoprire il suo ruolo di pacemaker. Lo stimolo da esso generato potrebbe, così, propagarsi agli atri, seguendo un percorso obbligato dalle suture, raggiungere il nodo A-V e poi i ventricoli. In questo modo gli atri recupererebbero la loro funzionalità consentendo il ripristino di una corretta emodinamica e prevenendo il rischio tromboembolico. Il risultato di tale procedura consiste quindi nella creazione di una sorta di "labirinto" (*maze* in inglese) in grado di ripristinare il ritmo normale del battito cardiaco.

La procedura Maze risultò da subito efficace per la cura della FA. Dopo un follow up di almeno tre mesi, il 98% dei pazienti trattati risultava riacquistare un ritmo sinusale ed una sincronizzazione A-V [38]. In particolare su 65 pazienti 64 vennero curati dalla FA, di questi, 58 (89%) solamente mediante procedura Maze, i restanti 6 (9%) con l'ausilio di una terapia farmacologica.

Nonostante gli eccellenti risultati sul ripristino del ritmo sinusale la procedura Maze prevedeva dei lunghi tempi chirurgici durante i quali il paziente doveva essere posto in Circolazione-Extra Corporea (CEC), un elevato rischio di sanguinamento e l'insorgenza di numerose complicanze post-operatorie. Per questi motivi la procedura subì, dagli stessi autori diverse, modifiche. Dalla tecnica originale, denominata Maze I, si passò alla Maze II, soprattutto per via di problematiche relative ad una disfunzione del nodo S-A e a ritardi nella conduzione A-V che comportavano una perdita di contrazione degli atri. Tuttavia la procedura Maze II risultava tecnicamente difficile da eseguire e venne ulteriormente modificata dando origine alla Maze III, le cui originarie linee di incisione sono riportate in figura 3.2 [36]. In seguito molte di tali incisioni furono sostituite da criolesioni allo scopo di ridurre le complicanze associate alla procedura e permettendo un approccio mini-invasivo, mantenendo però la stessa efficacia [39].

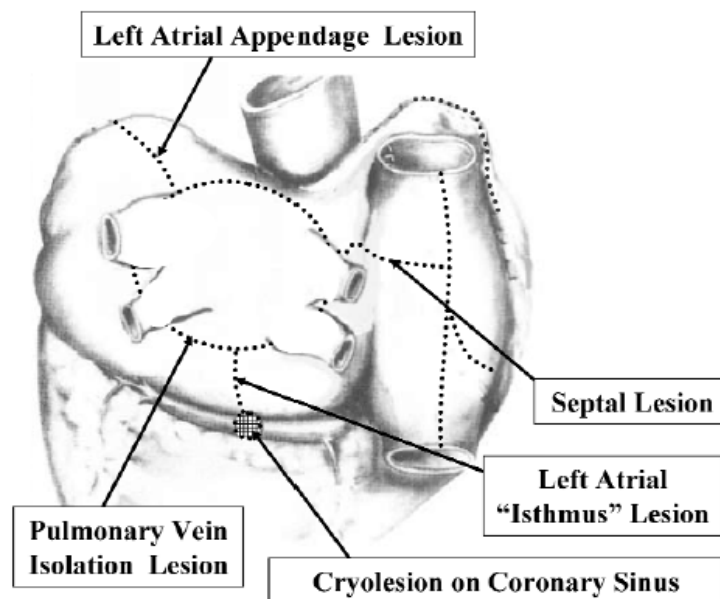


Figura 3. 2 - Schema delle incisioni tipiche della procedura Maze III

La procedura Maze III, infatti, nonostante si fosse dimostrata adeguata alla cura della FA, non ha trovato una proporzionale diffusione nella pratica chirurgica a causa della complessità e delle difficoltà tecniche nell'esecuzione, restando, così, di pertinenza di pochi centri esperti. Inoltre, nonostante le diverse modifiche apportate, comportava comunque tempi chirurgici lunghi, in particolare per quanto riguarda il clampaggio aortico e la CEC, e apportava un trauma non indifferente al tessuto cardiaco, che subiva incisioni e suture in diversi punti. Nel tentativo di semplificare la procedura, anche grazie allo sviluppo di nuove tecnologie, si è cercato di sostituire le sue classiche incisioni "taglia e cucì" con linee di ablazione utilizzando una varietà di sorgenti di energia quali radiofrequenza, crioablazione, ultrasuoni, laser e microonde. Ognuna di queste energie ha dimostrato vantaggi e limitazioni anche in virtù della modalità d'erogazione, unipolare o bipolare, che può condizionare il raggiungimento dell'obiettivo principale, cioè la possibilità di creare una lesione "transmurale". Parallelamente l'evoluzione verso un approccio chirurgico "mini-invasivo" ha condizionato in molte esperienze l'esecuzione dell'originario schema di linee della Maze III a favore di un numero ridotto di linee di ablazione o del solo isolamento elettrico delle vene polmonari.

3.4.3 Simple left atrial procedure

Si è già detto come per ovviare alle problematiche legate alla procedura Maze si sia cercato di semplificare tale procedura diminuendo le linee di incisione. Nel 1996 Sueda et al. [40] a seguito dell'evidenza sperimentale che l'atrio sinistro giocasse un ruolo predominante nello sviluppo della FA, propose un nuovo tipo di approccio chirurgico detto, *simple left atrial procedure*, per il trattamento della FA persistente in pazienti affetti da patologia valvolare mitralica.

L'intervento consiste nell'isolare dal resto dell'atrio sinistro la regione comprendente gli osti delle quattro vene polmonari mediante incisione e successiva risutura, nell'asportare completamente l'auricola sinistra e nell'effettuare delle linee di crioablazione: due sulla parete posteriore dell'atrio sinistro e una tra la vena polmonare superiore e ed inferiore di sinistra (Fig. 3.3).

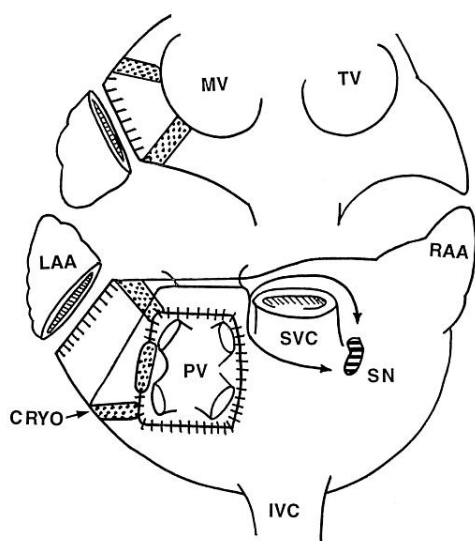


Figura 3.3 – Schema della procedura *simple left atrial procedure*. IVC, vena cava inferiore; LAA, auricola sinistra; RAA, auricola destra; SN, nodo S-A; SVC, vena cava superiore; PV, vene polmonari; MV, valvola mitrale; TV, valvola tricuspidale; CRYO, linee effettuate con crioablatore.

Il ripristino del ritmo sinusale nei pazienti sottoposti a tale procedura è risultato essere dell'86%, con un recupero della funzione atriale in circa il 70% dei casi [41]. Uno dei maggiori vantaggi di questa tipologia di trattamento è che essa può essere portata a termine in circa 25-30 minuti, ovvero un tempo nettamente inferiore rispetto a quello necessario per la procedura Maze che richiede almeno un'ora di CEC.

3.4.4 Encircling delle vene polmonari

In seguito agli studi di Haissaguerre et al. (1998) [4], che individuarono i foci ectopici responsabili dell'insacco della FA in 45 pazienti con frequenti episodi aritmici, si riscontrò l'importanza del ruolo delle vene polmonari come trigger per lo sviluppo dell'aritmia. Si pensò quindi di curare i pazienti affetti da FA parossistica isolando mediante ablazione a radiofrequenza le vene polmonari e impedendo così l'insacco di nuovi eventi fibrillatori.

L'intervento di encircling consiste proprio nell'isolare le vene polmonari, individualmente o in coppie ipsilaterali mediante la creazione di due linee di ablazione attorno agli osti delle vene stesse (Fig. 3.4). La scelta può essere fatta su preferenza dell'operatore e in base all'anatomia del paziente.

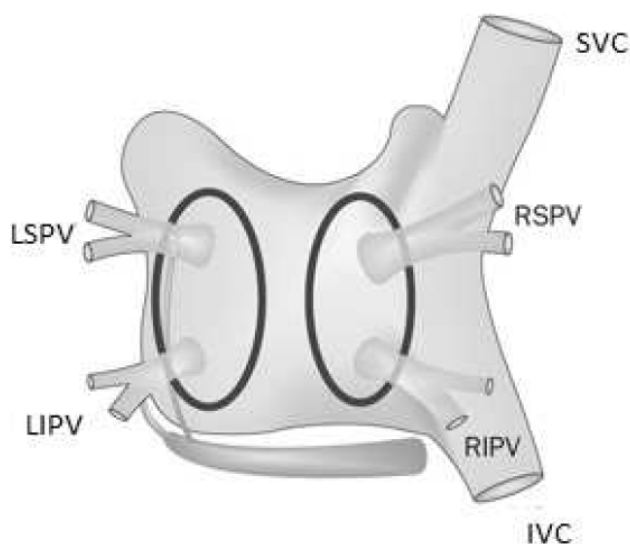


Figura 3.4 – Linee di ablazione tipiche per l'encircling delle vene polmonari. SVC, vena cava superiore; IVC, vena cava inferiore; RSPV e RIPV, vena polmonare destra superiore e inferiore; LSPV e LIPV, vena polmonare sinistra superiore e inferiore.

A seguito dell'operazione si è riscontrato il ripristino del ritmo sinusale in circa il 70% dei casi [42], un risultato quindi soddisfacente tenendo presente che la tecnica di encircling porta due vantaggi importanti rispetto alle tecniche precedenti. Innanzitutto si ottiene l'isolamento dell'atrio sinistro dalle vene polmonari, mantenendo la sua integrità dal punto di vista emodinamico, probabilmente anche per l'assenza di un cicatrice nel mezzo dell'atrio stesso; in secondo luogo non si utilizzano più incisioni chirurgiche ma solo linee di ablazione ottenute grazie a particolari device che possono utilizzare diverse fonti di

energia, tra cui la più usata è sicuramente la radiofrequenza, riducendo così l'invasività dell'intervento e i tempi di clampaggio.

Ovviamente il solo isolamento delle vene polmonari non è in grado di curare una FA cronica per la quale sono necessarie le lesioni atriali tipiche della procedura Maze o di una delle sue varianti. Questo perché, come si è già evidenziato nel Capitolo 2, il mantenimento di uno stato di fibrillazione è dovuto allo svilupparsi di un substrato aritmogeno che permette il perpetuarsi di circuiti di rientro per i quali non risulta più necessaria la presenza di un fattore di trigger. Occorre quindi interrompere questi circuiti e modificare il substrato affinché non possano più crearsi, obiettivi, che, come è stato detto, si sono raggiunti con la procedura Maze [36].

3.4.5 Trattamento chirurgico mini-invasivo

Dati limiti e pregi, più volte evidenziati, relativi alla procedura Maze III, è sorta la necessità di ridurre l'invasività.

Niv e Cox [39] risposero a questa esigenza sviluppando una procedura Maze mini-invasiva che prevedeva la riduzione delle linee di incisione atriali della Maze standard, passando da dodici a quattro, e l'utilizzo della crioablazione (Fig. 3.5). Ciò permetteva di condurre l'intervento in minitoracotomia senza dover effettuare una sternotomia di 30-40 cm necessaria, invece, per la procedura Maze III. L'intervento venne eseguito su 72 pazienti ottenendo buoni risultati, le recidive di FA a lungo termine si dimostrarono, infatti, solamente nel 2,4% dei casi (contro il 2,2% relativo alla Maze III).

Quello però che si voleva cercare di raggiungere era l'esecuzione dell'intera procedura per via epicardica, a cuore battente.

Nel 2003, Saltman [43] riportò la prima procedura di ablazione per via endoscopica, utilizzando un ablatore unipolare a microonde per disegnare un'unica lesione attorno alle vene polmonari in un paziente affetto da FA parossistica. L'anno successivo, Kubota [44] dimostrò la fattibilità dell'isolamento delle vene polmonari con crioablatore unipolare, utilizzando delle sonde ricurve.

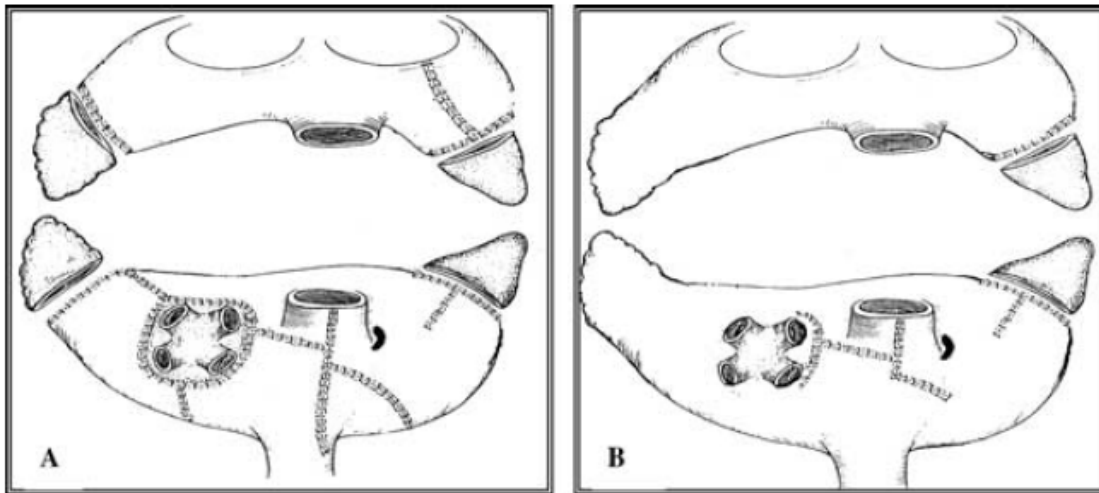


Figura 3.5 - **A**: schema delle incisioni della procedura Maze III. **B**: schema di incisioni della procedura Maze mini-invasiva, le restanti linee di ablazione vengono create mediante l'utilizzo di un crioblattore

Gli strumenti unipolari si sono però dimostrati caratterizzati da una variabile efficacia clinica non consentendo in molti casi di ottenere una lesione transmurale e continua, requisito necessario per garantire un buon isolamento elettrico. Ciò è dovuto prevalentemente al fatto che il flusso ematico a contatto con lo strato subendocardico della parete atriale ne condiziona il raffreddamento, o nel caso della crioblazione il riscaldamento a 37 °C e ostacola, così, l'efficace ablazione di tutto lo spessore del tessuto miocardico. Per questo motivo appaiono sicuramente più promettenti gli sviluppi mini-invasivi nell'ambito dell'ablazione con radiofrequenza bipolare.

La prima procedura ablativa mini-invasiva ottenuta con tale tecnologia, fu descritta nel 2005 da Wolf et al. [45], che la applicarono ad un gruppo di pazienti affetti da FA isolata.

L'approccio è videoassistito, effettuato per via minitoratocomicale bilaterale e si propone l'isolamento assoluto delle vene polmonari, tramite due ablazioni circolari sulla porzione antrale dell'atrio sinistro, la resezione dell'auricola sinistra e la parziale denervazione autonoma dell'atrio sinistro. Il successo della procedura, pari al 91% dei casi trattati da Wolf, e la sorprendente semplicità della tecnica stessa hanno portato ad una elevata popolarità di tale procedura.

L'efficacia elettrofisiologica dello strumento bipolare permette la totale eliminazione dell'aritmia senza ausilio di alcuna terapia farmacologica. Ciò, insieme all'asportazione

dell'auricola sinistra, fa sì che si abbia una maggiore libertà anche dalla terapia anticoagulante.

Evitando la stereotomia e qualsiasi forma di divaricazione costale, l'ablazione epicardica mini-invasiva consente, inoltre, un ottimo controllo del dolore postprocedurale, con una pronta remissione del paziente e una conseguente rapida dimissione dopo due o tre giorni dall'intervento. Si ha, infine, una minima compromissione estetica della parete toracica.

3.5 FONTI ENERGETICHE UTILIZZATE PER LA CHIRURGIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

La chirurgia della FA si è dunque evoluta negli anni verso approcci sempre di minor invasività e per ottenere tali risultati è stato fondamentale il contributo della tecnologia che ha reso disponibili devices dedicati basati sull'utilizzo di diverse fonti di energia. Tali dispositivi hanno notevolmente semplificato l'approccio chirurgico alla cura della FA favorendone la diffusione.

I devices ablativi hanno l'obiettivo di sostituire le incisioni chirurgiche ottenendo, comunque, un blocco della conduzione in grado sia di isolare i trigger della FA, che di impedire il formarsi di circuiti di rientro. Per ottenere tale risultato si richiede che il dispositivo sia capace di creare delle lesioni transmurali, le quali garantiscono l'efficacia del blocco.

Altra caratteristica che un device ablativo deve avere è la sicurezza. Ciò si traduce nella definizione della risposta che i tessuti danno in funzione del tipo e della quantità di energia erogata, al fine di evitare lesioni ablative eccessive ed inadeguate. Occorre, inoltre conoscere gli effetti che una specifica tecnologia ablativa può avere sulle strutture organiche vicine, come ad esempio le arterie coronariche o le valvole cardiache.

Infine tali dispositivi devono permettere un trattamento chirurgico semplice, veloce ed il meno invasivo possibile. Ciò comporta caratteristiche quali, rapidità nella formazione delle lesioni, facilità di utilizzo, flessibilità e forma adeguata, possibilità di essere utilizzati sfruttando piccoli accessi e capacità di creare lesioni transmurali anche a cuore battente.

Le tipologie di energia utilizzate in ambito clinico sono diverse, tra cui crioablazione, radiofrequenza, microonde, laser ed ultrasuoni [46]. Ognuna di esse presenta ovviamente vantaggi e svantaggi. Si riportano di seguito le caratteristiche relative a due di queste fonti energetiche, la radiofrequenza e gli ultrasuoni ad alta intensità, in quanto utilizzate nello studio che sarà descritto nei capitoli successivi.

3.5.1 La radiofrequenza

La radiofrequenza (RF) è una radiazione non ionizzante appartenente alla famiglia delle onde elettromagnetiche. Da un punto di vista strettamente energetico, l'interazione della radiazione elettromagnetica non ionizzante con un tessuto biologico si risolve nel trasferimento di energia dalla radiazione al tessuto, in particolare l'energia elettromagnetica viene trasformata in energia termica, ovvero in calore. L'erogazione di RF determina una lesione tissutale circoscritta ed irreversibile (necrosi coagulativa) che si genera per insulto termico allorché si raggiunge una temperatura tissutale di circa 50 °C.

I sistemi a RF possono essere sia unipolari che bipolari. Nei sistemi unipolari l'energia scorre dall'apice di un elettrodo ad un elettrodo indifferente posto solitamente sulla schiena del paziente. In questo modo si avrà un'elevata energia all'interfaccia che diminuirà scendendo in profondità. Ciò comporta il raggiungimento di alte temperature locali che possono provocare una carbonizzazione del tessuto interfacciato con l'elettrodo, carbonizzazione che può ostacolare il raggiungimento di opportune profondità della lesione. Per ovviare a questo inconveniente si sono sviluppati ablatori con punta irrigata che permettono il mantenimento di temperature minori all'interfaccia garantendo una maggior profondità della lesione. I sistemi unipolari possono assumere conformazioni diverse; esistono, infatti, sistemi dotati di un lungo tubo flessibile, sonde rigide e sonde simili a una penna (Fig. 3.6). Questi sistemi hanno sicuramente il vantaggio di avere un'elevata semplicità tecnica, ma non consentono di ottenere la sicurezza di aver prodotto una lesione transmurale. L'efficacia dipende molto dal perfetto contatto del catetere con la superficie da lesionare, dalla pressione esercitata sulla zona interessata, dalla temperatura di interfaccia, dalla durata temporale del contatto e dal flusso ematico intracardiaco.



Figura 3.6 – Esempio di dispositivo a RF unipolare; Cardioblade Pen (Medtronic), con sonda di lunghezza 8cm o 20cm (formato XL) per accessi mini-invasivi.

quelli unipolari nell’ottenimento di lesioni trasmurali. Essi, sono, infatti, risultati efficaci anche nella creazione di lesioni pericardiche effettuate a cuore battente [50, 51], con tempi di applicazione molto brevi, mediamente intorno ai 5-10s. Il fatto che la radiazione sia confinata a scorrere tra i due elettrodi impedisce che ci siano diffusioni di calore ai tessuti vicini

Studi condotti su animali e poi anche sull’uomo hanno dimostrato che i sistemi unipolari a RF sono in grado di ottenere lesioni trasmurali endocardiche ma non epicardiche a cuore battente [47, 48, 49]. Ciò può essere dovuto allo spessore della parete, aumentato soprattutto in pazienti con patologia mitralica, alla presenza di fibrosi e di tessuto adiposo, che si comportano da isolamento termico, e soprattutto al raffreddamento convettivo creato dal flusso sanguigno all’interno della cavità atriale. Quest’ultimo inconveniente può essere ridotto effettuando le lesioni in CEC oppure a cuore fermo risultando però in una maggiore invasività.

Tutte queste considerazioni hanno portato allo sviluppo di sistemi con RF bipolare (Fig. 3.7). Tali sistemi prevedono il passaggio di corrente alternata tra due elettrodi posizionati vicini tra loro. Questo comporta un flusso di energia in piccoli volumi di miocardio consentendo una lesione più focalizzata e uniforme. Grazie a questa caratteristica i sistemi bipolari presentano un successo maggiore rispetto a



Figura 3.7 – Esempio di dispositivo a RF bipolare; Cardioblade BP2 (Medtronic)

che potrebbero per questo venire danneggiati. I dispositivi bipolari risultano quindi anche più sicuri rispetto a quelli a RF unipolare mediante i quali il calore, se non opportunamente focalizzato, potrebbe colpire anche le strutture biologiche vicine.

Come nel caso dei sistemi unipolari, al fine di facilitare il raggiungimento della transmuralità della lesione, i dispositivi bipolari possono essere irrigati (Fig. 3.8).

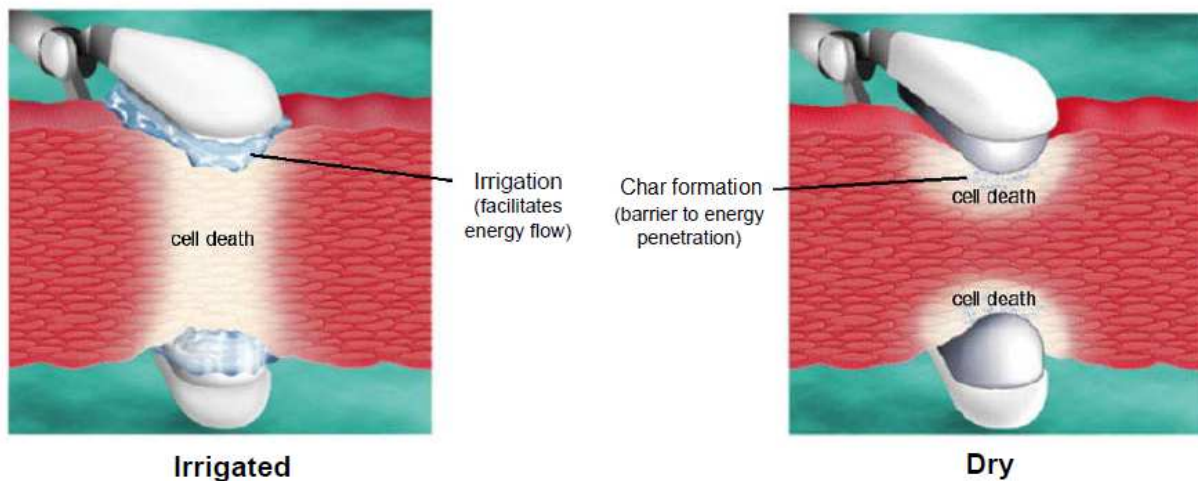


Figura 3.8 – Confronto tra dispositivo a RF bipolare irrigato o asciutto

Grazie alla loro efficacia, sicurezza e semplicità di impiego i dispositivi a RF bipolare si sono notevolmente diffusi e sono ad oggi sicuramente i più utilizzati in cardiocirurgia.

3.5.2 High Intensity Focused Ultrasounds (HIFU)

L'energia a ultrasuoni è una tecnologia in fase di sviluppo con diverse possibilità di applicazione in ambito chirurgico. Essa prevede la propagazione di onde sonore da parte di un trasduttore messo in vibrazione ad una determinata frequenza.

Utilizzando frequenze comprese tra 500 kHz e 10 MHz, l'HIFU può generare lesioni tissutali localizzate e controllate attraverso una combinazione di energia termica, dovuta all'assorbimento da parte del tessuto dell'energia acustica, e di energia meccanica legata alle vibrazioni [52].

La tecnologia HIFU permette la focalizzazione di energia ad elevata intensità a diverse profondità del tessuto senza la necessità di un contatto diretto del dispositivo con il tessuto target. Risulta quindi particolarmente indicata per la chirurgia mini-invasiva [46].

Le lesioni sperimentalmente ottenute utilizzando l'HIFU si sono dimostrate marcatamente distinte rispetto ai tessuti adiacenti, che rimangono intatti. I dati relativi al raggiungimento della transmuralità da parte di tali lesioni sono però molto limitati e prevalentemente di origine industriale [46].

In uno studio clinico pubblicato nel 2008 [53] relativo al trattamento di 14 pazienti affetti da FA con tecnologia HIFU a cuore battente, mediante l'utilizzo del sistema Epicor (Fig. 3.9), si è riscontrato un ripristino del ritmo sinusale nel 77% dei casi.

Buoni risultati sono riportati anche in un trial multicentrico [54] in cui si sono considerati 103 pazienti, con FA parossistica, persistente o permanente, anch'essi trattati mediante HIFU, ottenendo un ripristino del ritmo fisiologico a sei mesi dall'intervento nell'85% dei casi.

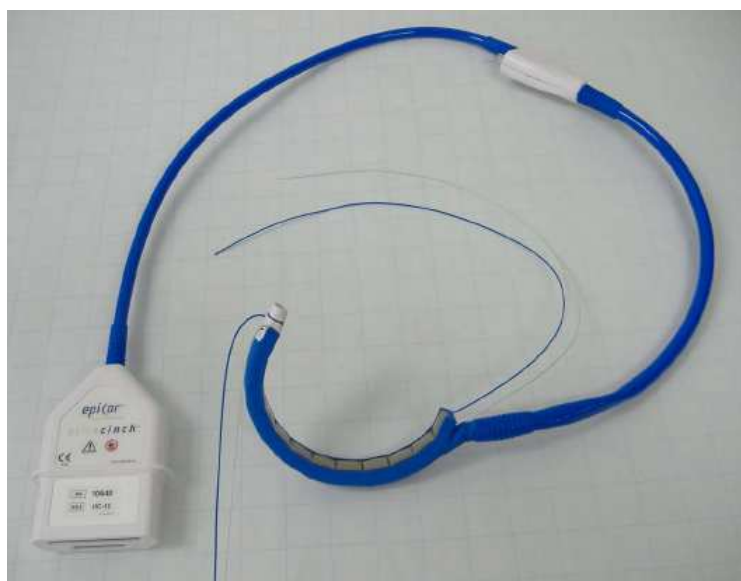


Figura 3.9 – Esempio di device per ablazione chirurgica con tecnologia HIFU; sistema Epicor (St. Jude Medical)

Un recentissimo studio condotto presso il Dipartimento di Cardiocirurgia dell'Ospedale San Raffaele del Monte Tabor [55] ha però dimostrato l'incapacità da parte del sistema Epicor di ottenere un adeguato isolamento delle vene polmonari.

L'energia ad ultrasuoni è comunque risultata essere sicura. Non si sono, infatti, riscontrate complicazioni o decessi dovuti alla tecnologia o alla procedura utilizzata [53,54].

I vantaggi principali che l'HIFU sembra offrire [46] riguardano la precisione delle lesioni ottenibili, la capacità di creare ablazione senza contatto diretto con il tessuto e la possibilità di aggredire il tessuto cardiaco e adiposo su entrambi i lati delle arterie coronariche senza che esse vengano danneggiate, risultato difficilmente ottenibile mediante i dispositivi che utilizzano diverse fonti di energia [56]. Altri studi sono comunque necessari per definire meglio le caratteristiche e le potenzialità della tecnologia a ultrasuoni.

4. ANALISI DELLA VARIABILITA' CARDIACA

Il termine “variabilità cardiaca” (HRV - Heart Rate Variability) è convenzionalmente utilizzato per indicare la naturale variazione della frequenza cardiaca, definita come numero medio di battiti cardiaci al minuto. Il ritmo fisiologico, ovvero quello sinusale, presenta, infatti, delle oscillazioni attorno alla frequenza cardiaca media dovute alle continue variazioni dell'equilibrio del sistema nervoso autonomo, simpatico e vagale, in risposta alle diverse situazioni ambientali, comportamentali ed emozionali in cui l'organismo si trova. Il tempo che intercorre fra un battito cardiaco e l'altro non è quindi costante ma varia battito per battito; convenzionalmente si considera come distanza temporale interbattito il periodo di tempo intercorrente fra due successivi picchi R nell'ECG, definito intervallo RR o anche “Normal-to-Normal (NN). La serie di successivi intervalli RR è detta tacogramma e rappresenta il segnale di variabilità cardiaca. In ascissa è riportato il numero progressivo del battito, in ordinata il tempo intercorso tra due battiti successivi (Fig. 4.1).

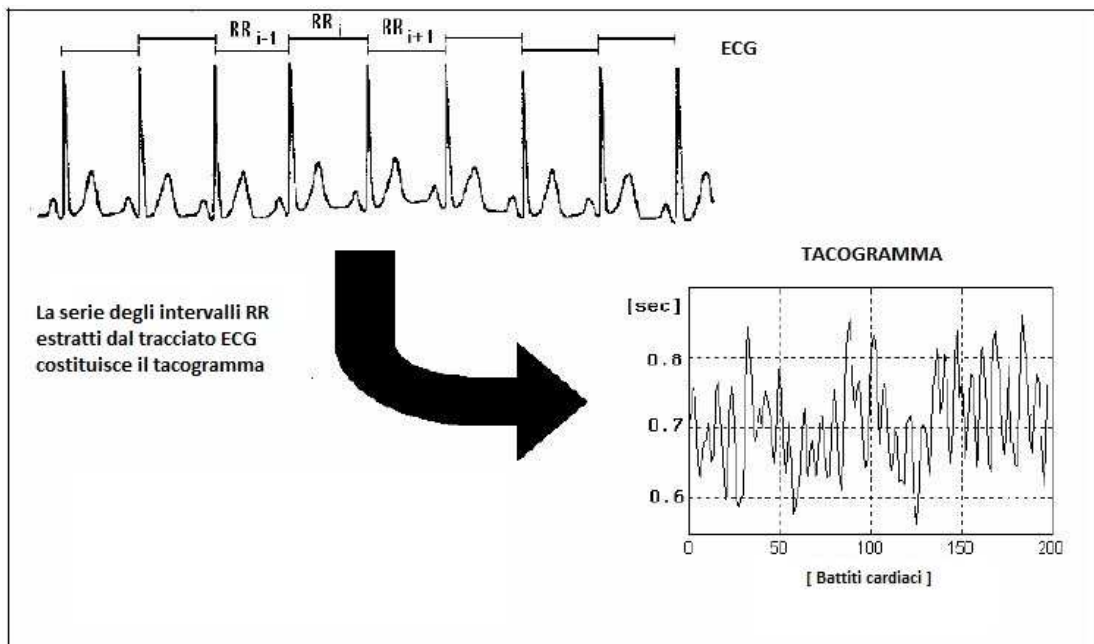


Figura 4.1 - Derivazione del tacogramma dall'ECG

Tale segnale viene utilizzato per studiare l'influenza del sistema autonomo sull'apparato cardiovascolare ed è diventato uno strumento sempre più utilizzato nel processo di diagnosi di disturbi cardiaci. Negli ultimi trent'anni si è, infatti, riscontrata una significativa relazione tra mortalità dovuta a patologie cardiovascolari e sistema nervoso autonomo [57, 58, 59], così che si è presentata la necessità da parte di clinici e ricercatori di individuare dei marcatori quantitativi dell'attività autonoma. A questo scopo nel 1996 è stata istituita una *Task Force* (Task Force of the European Society of Cardiology and of North American Society of Pacing Electrophysiology) con l'obiettivo di standardizzare le metodiche più comuni di analisi dell'HRV [60]. Tali metodiche, relative prevalentemente all'analisi del segnale di variabilità cardiaca nel dominio del tempo e della frequenza, saranno analizzate nei paragrafi successivi facendo riferimento proprio al documento sopra indicato.

Occorre sottolineare, inoltre, come negli ultimi anni si siano diffusi sempre di più metodi di analisi non lineare mirati allo studio della dinamica del segnale e della risposta ventricolare [61, 62]. Questi metodi hanno dimostrato di avere una certa rilevanza clinica ed alcuni di essi sono stati utilizzati anche nel presente studio.

4.1 METODI DI ANALISI NEL DOMINIO DEL TEMPO

L'analisi più semplice ed immediata che può essere effettuata sul segnale HRV consiste nel calcolo di alcuni parametri temporali, che, pur nella loro semplicità, possono fornire informazioni clinicamente utili. Tali parametri sono:

- la media degli intervalli NN
- la differenza tra il massimo ed il minimo intervallo NN
- la differenza tra frequenza diurna e notturna

Accanto ai parametri sopra indicati è possibile calcolare alcuni indici di tipo statistico, sia sull'intero tacogramma che su spezzoni di segnale. Tali indici sono suddivisi in due classi: quelli derivati da una misura diretta degli intervalli NN e quelli provenienti dal calcolo della differenza tra NN successivi.

I parametri appartenenti alla prima classe sono:

- **SDNN**: consiste nel calcolo della deviazione standard degli intervalli NN e riassume tutte le componenti cicliche responsabili della variabilità cardiaca nel periodo di registrazione considerato (la varianza del segnale è, infatti, da un punto di vista matematico del tutto corrispondente alla potenza totale ottenuta mediante analisi spettrale di cui si parlerà in seguito). Questo indice, calcolato sulle 24 ore, fornisce informazioni relative alle variazioni di segnale sia sul breve periodo, quindi riguardanti le alte frequenze (HF), che relative alle basse (LF) e bassissime frequenze (VLF), cioè variazioni più lente. Occorre sottolineare che al decrescere della lunghezza dello spezzone considerato SDNN stima componenti cicliche sempre più corte e si riferisce quindi a frequenze sempre più alte. Tale indice risulta essere dipendente dalla lunghezza della registrazione e un opportuno confronto può essere effettuato solo tra valori calcolati su spezzoni di uguale lunghezza. Opzioni appropriate risultano essere il calcolo su registrazioni a breve termine, di 5 minuti, e a lungo termine, di 24 ore.
- **SDANN**: ovvero la deviazione standard delle medie degli intervalli NN calcolate sul breve periodo, usualmente su 5 minuti. Tale indice è rappresentativo delle variazioni di frequenza cardiaca dovute a cicli più lunghi di 5 minuti.
- **Indice SDNN**: consiste nella media delle deviazioni standard degli intervalli NN calcolate su spezzoni di 5 minuti appartenenti alla registrazione di 24 ore. Si tratta di un indice che misura la variabilità cardiaca dovuta a componenti cicliche più corte di 5 minuti.

Tra le variabili più comunemente calcolate, relative alla seconda classe, cioè quelle derivate dalla differenza di intervalli NN successivi, troviamo:

- **RMSSD**: consiste nella radice quadrata della differenza quadratica media tra due intervalli NN successivi elevati al quadrato.
- **NN50**: è il numero di successivi intervalli NN la cui differenza supera i 50ms.
- **pNN50**: valore percentuale ottenuto dividendo il parametro NN50 per il numero totale di intervalli NN.

Questi ultimi tre indici sono indicativi della variabilità cardiaca a breve termine e stimano quindi la variazione del ritmo cardiaco alle alte frequenze.

Recenti studi [63] hanno dimostrato, inoltre, l'utilità del calcolo non solo delle statistiche NN50 e pNN50 ma di una famiglia più ampia costituita dai parametri NN_x, pNN_x con $x > 0$

ms. L'utilizzo di diversi valori di x è infatti, risultato utile nel discriminare meglio soggetti sani da soggetti patologici rispetto al solo utilizzo degli indici NN50 e pNN50. Valori consigliati possono essere $x = 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100$ ms.

4.2 METODI DI ANALISI NEL DOMINIO DELLA FREQUENZA

Nel dominio della frequenza può essere effettuata un'analisi delle componenti spettrali del tacogramma, che fornisce informazioni su come la potenza (varianza) si distribuisce in funzione della frequenza, si va quindi ad analizzare sia la variabilità che le frequenza delle oscillazioni del battito cardiaco. Ciò risulta utile in quanto se un determinato meccanismo è responsabile della modulazione del ritmo cardiaco ad una certa frequenza, la corrispondente componente in frequenza del segnale HRV può essere usata come misura di tale modulazione.

Per effettuare un'analisi di questo tipo occorre stimare la densità spettrale di potenza del segnale (PSD – Power Spectral Density) mediante l'utilizzo di algoritmi matematici. Calcolare la PSD di una serie RR significa fare alcune assunzioni sul sistema che l'ha generata. Il segnale viene, infatti, considerato la realizzazione di un processo stocastico e stazionario.

Le basi dell'analisi spettrale sono fornite dalla funzione di autocorrelazione $R(T)$. Il teorema di Wiener-Khinchin stabilisce, infatti, che la PSD, $P(f)$, è la Trasformata di Fourier della funzione $R(T)$:

$$P(f) = F\{R(T)\} \quad R(T) = F^{-1}\{P(f)\}$$

Non avendo però a disposizione una serie infinita di dati, la PSD deve essere stimata e per fare ciò possono essere usati due approcci: metodi parametrici e metodi non parametrici. I risultati ottenuti utilizzando i due metodi sono comparabili, tuttavia i vantaggi dell'utilizzo di un approccio non parametrico risiedono nella semplicità di calcolo e in una maggior velocità dell'algoritmo, mentre quelli dell'utilizzo di un metodo parametrico consistono

nell'ottenimento di componenti spettrali più morbide e facilmente distinguibili oltre che ad un più facile post-processing dello spettro e ad una maggior consistenza statistica.

Vengono di seguito illustrati solamente i metodi parametrici perché utilizzati nello studio che verrà descritto nei prossimi capitoli.

4.2.1 Metodi parametrici

I metodi parametrici si basano sull'ipotesi che la serie temporale da analizzare sia costituita dall'output di un dato modello matematico e calcolano la PSD in funzione dei parametri del modello stesso, evitando, così, di fare assunzioni relative ai dati al di fuori della finestra di registrazione. Un punto critico di questo approccio è sicuramente relativo alla scelta di un modello adeguato. Occorre tener presente che il modello è completamente indipendente dalle caratteristiche fisiche, anatomiche e fisiologiche del sistema biologico e che fornisce semplicemente una relazione input-output del processo secondo un approccio a scatola nera. Generalmente la scelta cade su un modello auto-regressivo (AR) per via della semplicità di stima dei suoi parametri e sulla base del teorema di decomposizione di Wold secondo il quale qualsiasi modello stazionario a media mobile (MA) o auto-regressivo a media mobile (ARMA) di varianza finita può essere rappresentato da un modello AR di ordine opportuno.

La PSD stimata mediante questi metodi è data dal prodotto della PSD del rumore bianco in ingresso al modello per il modulo al quadrato della funzione di trasferimento $H(\omega)$ del modello stesso:

$$P(f) = P_{wn}(f) * |H(\omega)|^2$$

Ovvero

$$P(f) = \frac{\lambda^2 T_s}{\left| 1 + \sum_{i=1}^p a_i z^{-i} \right|_{z=\exp(j2\pi f T_s)}^2} = \frac{\lambda^2 T_s}{\left| \prod_{l=1}^p (z - z_l) \right|_{z=\exp(j2\pi f T_s)}^2}$$

Un approccio di questo tipo è più complesso sia da un punto di vista metodologico che computazionale rispetto ad un approccio non parametrico, richiedendo una scelta a priori della struttura e dell'ordine del modello generatore del segnale. Nonostante ciò, come anche precedentemente detto, presenta alcuni vantaggi tra cui: una maggior consistenza statistica, anche su corti segmenti di dati, l'indipendenza della risoluzione in frequenza dal numero di dati a disposizione, la non necessità di finestrare il segnale per ridurre il leakage spettrale e l'ottenimento di uno spettro più morbido con una maggior semplicità di post-processing.

4.2.2 Parametri di interesse

Indipendentemente dal metodo utilizzato per il calcolo della PSD del segnale di variabilità cardiaca si possono individuare tre principali componenti spettrali: le componenti **HF** (High Frequency), **LF** (Low Frequency) e **VLF** (Very Low Frequency) visibili negli spettri in figura 4.2.

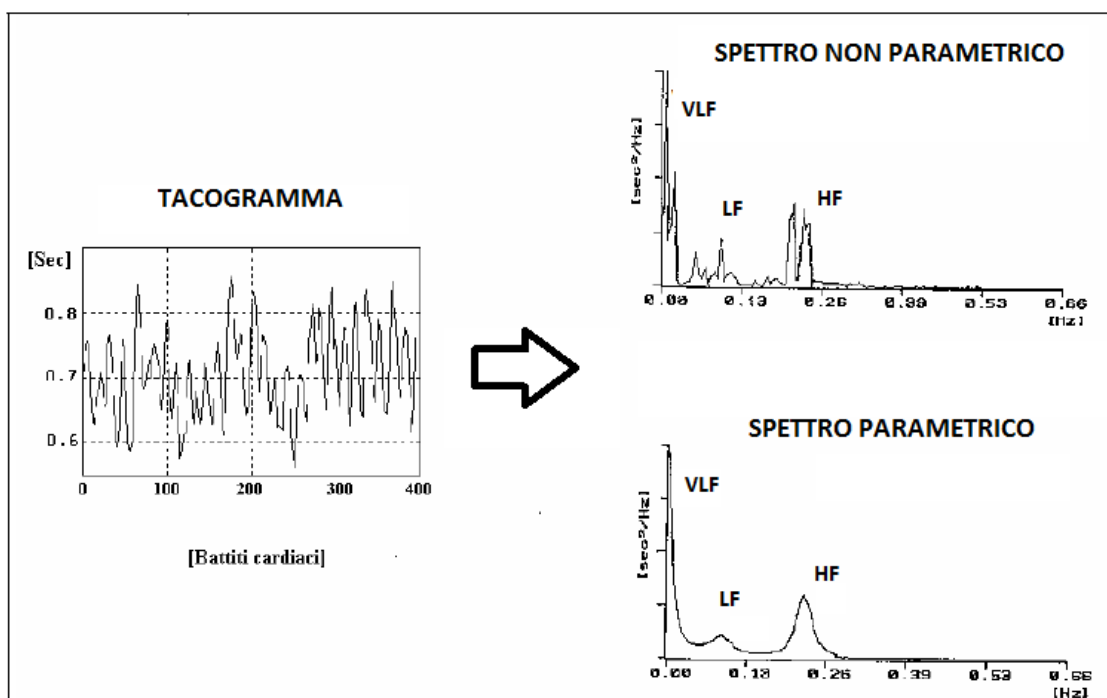


Figura 4.2 - Esempio di tacogramma e spettri da esso derivati con metodo non parametrico e parametrico

La distribuzione della potenza e il picco in frequenza di queste componenti non è fissa ma varia in funzione delle modulazioni del sistema autonomo sulla frequenza cardiaca [64, 65].

In particolare la componente HF, relativa alle frequenze comprese tra 0.15 Hz e 0.4 Hz, è espressione dell'attività del sistema nervoso parasimpatico ed è influenzata dalla ritmicità e profondità della respirazione; la componente LF, comprendente le frequenze tra 0.04 Hz e 0.15 Hz, è legata all'attività del sistema nervoso simpatico e all'attività di regolazione dei barocettori; infine, la componente VLF, relativa alle frequenze comprese tra 0.01 Hz e 0.04 Hz, è influenzata da processi di regolazione sul lungo periodo oltre che dalla termoregolazione.

In un'analisi spettrale i parametri che si vanno quindi a calcolare riguardano le potenze, solitamente in ms^2 , nelle tre bande di frequenza sopra indicate, corrispondenti all'integrale dello spettro negli intervalli definiti. Tutti questi parametri esprimono intrinsecamente il grado complessivo della variabilità della frequenza cardiaca e quindi dell'influenza del sistema nervoso simpatico e vagale.

Altro parametro che può essere calcolato è il rapporto **LF/HF** (bilancia simpato/vagale) espressione dell'equilibrio intercorrente tra i due sistemi [66]. Inoltre, per evidenziare meglio il peso relativo che le due branche del sistema nervoso autonomo hanno sulla variabilità, le componenti LF ed HF, oltre che in ms^2 , possono essere espresse in unità normalizzate [n.u.], ovvero calcolate dividendo la potenza ad esse associata in ms^2 per la potenza totale (ms^2) diminuita del valore della componente VLF (ms^2), il tutto moltiplicato per 100.

L'analisi può essere effettuata considerando registrazioni a breve termine comprese tra 2 e 5 minuti tenendo conto che in questo caso la misura della potenza VLF risulterà essere di dubbio significato. Altro tipo di approccio è un'analisi sul lungo periodo considerando registrazioni più lunghe fino a 24 ore che permettono di evidenziare un'ulteriore componente spettrale, ovvero la banda **ULF** (Ultra Low Frequency).

Occorre tener presente che per registrazioni maggiori di 5 minuti è necessario verificare la stazionarietà del segnale. Infatti, se il meccanismo responsabile della modulazione del periodo cardiaco ad una certa frequenza rimane invariato lungo tutta la registrazione, la corrispondente componente in frequenza dell'HRV può essere utilizzata come una misura di tale regolazione. Ma se le modulazioni non sono stabili l'interpretazione dei risultati

dell'analisi spettrale risulta essere meno definita. In particolare se l'analisi è condotta su registrazioni di 24 ore, in cui tali meccanismi di regolazione legati alle potenze HF e LF non possono essere considerati stazionari, l'analisi spettrale fornirà una media delle modulazioni attribuibili alle componenti HF e LF. Questa media oscura le informazioni dettagliate sulla regolazione autonoma degli intervalli RR che è, invece, disponibile dall'analisi di registrazioni brevi.

4.3 METODI DI ANALISI NON LINEARE

L'analisi non lineare del segnale di variabilità cardiaca si basa sull'ipotesi che fenomeni non lineari siano coinvolti nella sua genesi. Tali fenomeni sarebbero determinati dalle complesse interazioni emodinamiche, elettrofisiologiche e umorali agenti sul sistema cardiocircolatorio, oltre che dalle regolazioni che il sistema nervoso centrale ed autonomo esercitano su di esso. Negli ultimi anni si è, infatti, affermata l'idea che la situazione fisiologica di un sistema sia descrivibile come eterostasi, ossia caratterizzata dall'esistenza di molteplici punti di equilibrio [67, 68, 69]. Si è osservato inoltre, mediante studi clinici, che un individuo in condizioni patologiche sembra mostrare un sistema di controllo delle grandezze cardiovascolari di complessità ridotta, probabilmente a causa dell'alterazione di qualche meccanismo di regolazione, che potrebbe non essere in grado di rispondere adeguatamente alle esigenze del sistema [70]. Sulla base di queste osservazioni, negli ultimi quindici anni sono stati presentati numerosi metodi ed algoritmi di analisi non lineare applicabili al segnale di variabilità cardiaca. Questi metodi hanno mostrato di poter rilevare e misurare aspetti peculiari delle dinamiche del ritmo cardiaco che non vengono presi in considerazione dalle tecniche lineari. Si riportano di seguito le metodiche non lineari utilizzate per lo studio descritto nei prossimi capitoli, tenendo presente che per questa tipologia di analisi non esiste ancora una standardizzazione degli algoritmi, dei parametri e dell'interpretazione dei risultati come per le analisi fino ad ora trattate.

4.3.1 Poincaré plot

Il Poincaré plot degli intervalli RR è una tecnica di analisi non lineare che permette una caratterizzazione visiva e allo stesso tempo quantitativa della variabilità cardiaca. Consiste nel rappresentare su un grafico ogni intervallo RR in funzione di quello precedente, così che ogni punto corrisponda ad una coppia di intervalli RR consecutivi (RR_i, RR_{i+1}). Si ottiene in questo modo una nuvola di punti, disposti attorno alla linea di identità, che per un soggetto sano assume una forma ellittica o a cometa. Il Poincaré plot mette, quindi, in evidenza in maniera grafica la correlazione esistente tra due RR consecutivi.

L'ispezione visiva della forma del Poincaré plot si è dimostrata essere un valido strumento sia al fine di valutare la qualità del segnale a disposizione, permettendo di individuare la presenza di battiti prematuri o ectopici e di artefatti di vario tipo, che a fini clinici e diagnostici. Si è visto, infatti, come la forma della nuvola possa essere opportunamente classificata e si dimostri correlata con il grado di compromissione cardiaco di un soggetto [71, 72].

Da un punto di vista quantitativo la nuvola di punti ottenuta viene caratterizzata da due parametri: **SD1** e **SD2** che si ritengono essere indicativi rispettivamente della variabilità cardiaca a breve e lungo termine [73].

I punti posizionati al di sopra della linea di identità indicano, infatti, intervalli RR che risultano essere più lunghi rispetto al precedente, mentre i punti al di sotto di tale linea rappresentano gli intervalli RR minori rispetto al precedente. Di conseguenza la dispersione dei punti in direzione perpendicolare rispetto alla linea di identità (larghezza della nuvola) è relativa alla variabilità a breve termine. Tale dispersione può essere calcolata come deviazione standard delle distanze dei punti rispetto all'asse X_1 in figura 4, ovvero il parametro SD1. La lunghezza della nuvola lungo la linea di identità è indicativa, invece, della variabilità cardiaca a lungo termine ed è calcolata mediante il parametro SD2, ovvero la deviazione standard attorno all'asse X_2 in figura 4.3, asse che rappresenta proprio la linea di identità.

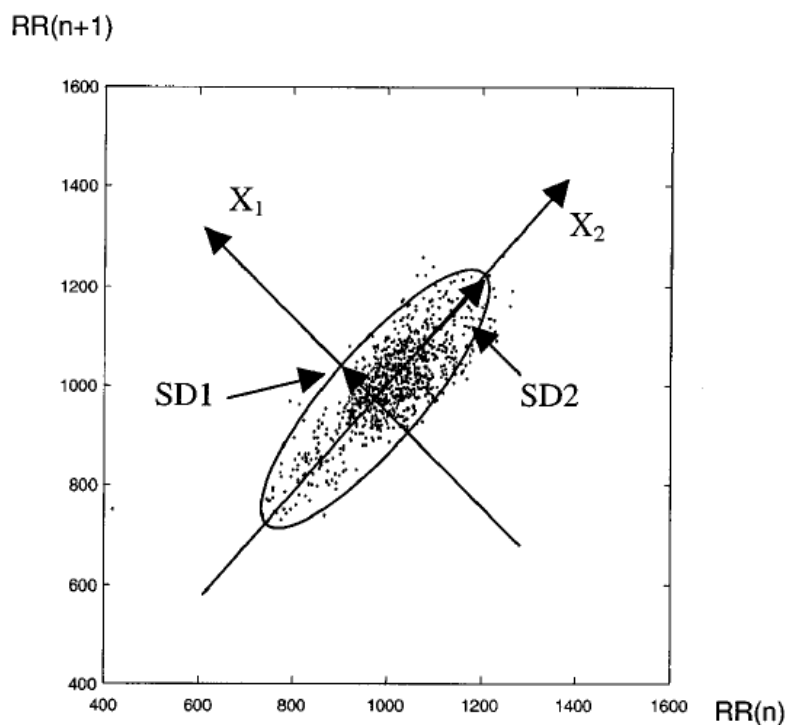


Figura 4.3 - Esempio di Poincaré Plot. Il sistema di coordinate x1-x2 è definito a 45° rispetto agli assi originali. La deviazione standard della distanza dei punti rispetto ai due assi definisce rispettivamente il parametro SD1 e SD2, ovvero la larghezza e la lunghezza dell'ellisse disegnata in figura.

In aggiunta ai due parametri sopra descritti un recente studio [74], suggerisce il calcolo di altri due indicatori relativi alle accelerazioni e decelerazioni della frequenza cardiaca. Lo studio ha, infatti, evidenziato la presenza di un'asimmetria del Poincaré plot, che risulta avere, in molti casi, la porzione al di sopra della linea di identità maggiore rispetto a quella al di sotto. È stato quindi proposto il calcolo dei parametri SD1_{UP} e SD1_{DOWN} così definiti:

$$SD1_{UP}^2 \equiv \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n_U} (D_U^i)^2, \quad SD1_{DOWN}^2 \equiv \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n_D} (D_D^i)^2$$

dove n è il numero totale di punti, n_U è il numero di punti al di sopra della linea di identità, n_D è il numero di punti al di sotto di tale linea, D_U^i è la distanza dell' i -esimo punto al di sopra della linea di identità dalla linea stessa e D_D^i è la distanza dell' i -esimo punto al di sotto della linea di identità.

I due parametri sopra descritti sono, come già detto, legati rispettivamente alle accelerazioni ed alle decelerazioni della frequenza cardiaca e possono essere utilizzati per quantificare l'asimmetria del Poincaré Plot.

Vista l'elevata variabilità dell'HRV tra soggetti differenti si è inoltre proposta una normalizzazione di tali indici definendo i parametri C_{UP} e C_{DOWN} :

$$C_{UP} \equiv \frac{SD1_{UP}^2}{SD1_I^2}, \quad C_{DOWN} \equiv \frac{SD1_{DOWN}^2}{SD1_I^2}$$

Con $SD1_I$ così definito:

$$SD1_I^2 \equiv \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n D_i^2$$

dove D_i è la distanza dell' i -esimo punto dalla linea di identità.

4.3.2 Detrended fluctuation analysis

Il metodo della Detrended Fluctuation Analysis (DFA) nasce dall'evidenza che gli intervalli cardiaci interbattito presentano valori fluttuanti in maniera complessa e apparentemente erratica esibendo una correlazione a lungo termine tipica dei sistemi dinamici lontano dall'equilibrio [75]. Inoltre, la serie RR, come molti altri segnali biologici, risulta essere un segnale autosimile, ovvero un segnale che non presenta una scala temporale caratteristica ma che mantiene la stessa statistica a diversi livelli di scala.

La DFA, introdotta nel 1994 da C.K. Peng [76], è ampiamente utilizzata per l'analisi di correlazioni a lungo termine e la rilevazione dell'autosimiglianza in serie temporali non stazionarie facendo uso della procedura di seguito riportata.

Data la serie $X(k)$ di lunghezza N si costruisce una nuova serie $Y(k)$, ottenuta rimuovendo la media della somma cumulata dei primi j valori di X :

$$Y(k) = \sum_{i=1}^j (X(i) - X_{medio})$$

Si suddivide poi la nuova serie in finestre non sovrapposte di lunghezza n e si calcola il trend $Y_n(k)$ della serie in ogni finestra facendo un fit dei dati con i minimi quadrati (Fig. 4.4).

A questo punto si costruisce, al variare di n , una funzione di fluttuazione $F(n)$, definita come:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2}$$

$F(n)$ tenderà ad aumentare al crescere di n e una eventuale relazione lineare tra $F(n)$ e n in scala log-log indicherà la presenza di scaling con esponente α (esponente della DFA).

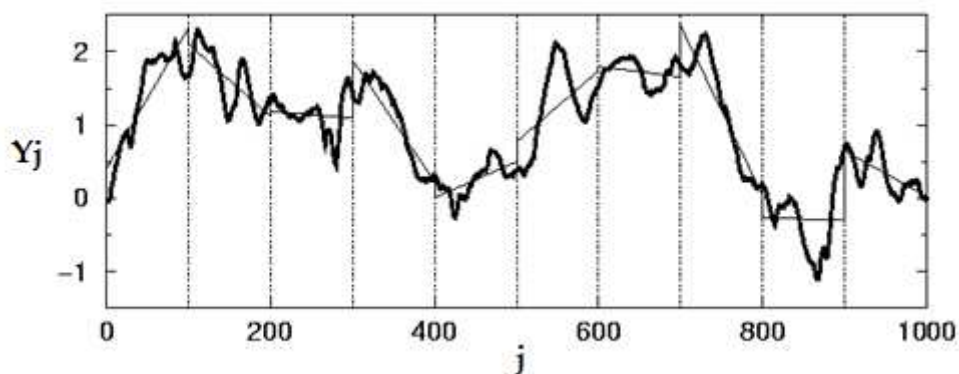


Figura 4.4 - Detrending locale nell' algoritmo DFA

Valori caratteristici di α sono [77]:

- $\alpha = 0.5$ per serie X_i casuali (rumore gaussiano)
- $\alpha = 1.5$ per serie X_i di tipo rumore browniano
- $\alpha = 1$ per serie con spettro a legge di potenza $1/f$
- $0.5 < \alpha \leq 1$ per serie con persistenza
- $0 < \alpha < 0.5$ per serie antipersistenti
- $\alpha > 1$ per serie con correlazione, ma non frattali

L'applicazione della DFA al segnale di variabilità cardiaca permette il calcolo di due esponenti, quello sul breve periodo (**DFA1** o $\alpha-1$) e quello sul lungo periodo (**DFA2** o $\alpha-2$). $\alpha-1$ è dato dalla pendenza della retta interpolante la curva $\log(F(n))$ su $\log(n)$ considerando una serie RR ottenuta da almeno 1000 battiti (corrispondente circa a 15 minuti di registrazione), mentre $\alpha-2$ è la pendenza della medesima retta considerando però

il segnale HRV ottenuto da un numero maggiore di battiti, solitamente si utilizzano registrazioni di 24 ore. Tali parametri riflettono il grado di casualità della serie RR in esame, che può variare da valori bassi, associati ad una serie temporale completamente casuale, a valori alti, relativi ad un segnale totalmente correlato con se stesso. Valori di $\alpha-1$ attorno ad uno sono stati riscontrati in soggetti sani di media età [78].

Si è, infine, notato come i due esponenti assumessero valori differenti in caso di soggetto sano o patologico, evidenziando così la loro potenzialità dal punto di vista clinico (Fig. 4.5). Pazienti infartuati mostrano ad esempio una perdita dell'organizzazione frattale della dinamica cardiaca [20] e studi post-infarto hanno dimostrato come l'esponente $\alpha-1$ risulti essere un più potente predittore di mortalità rispetto i metodi tradizionali di analisi dell'HRV [79, 80].

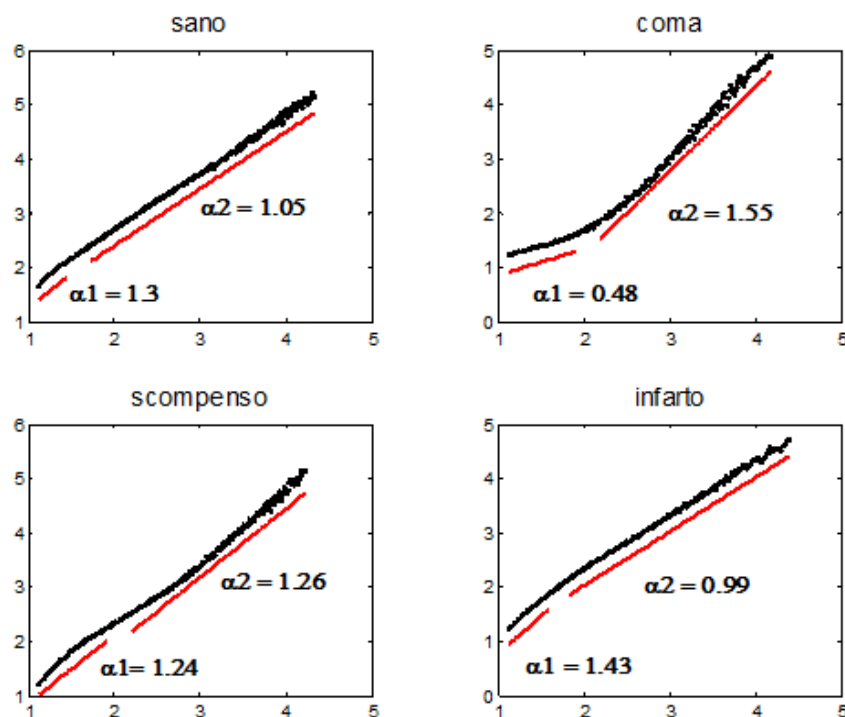


Figura 4.5 - Esempi dei valori assunti dai parametri α_1 e α_2 in soggetti in diverse condizioni

4.3.3 Power-law slope

Il power-law slope o (α -slope) è un indice in grado di caratterizzare le fluttuazioni erratiche del ritmo cardiaco relative alle bande in frequenza ULF e VLF nel lungo periodo [81]. Tale indice si è ottenuto evidenziando la relazione lineare intercorrente tra PSD e frequenza in scala logaritmica nelle frequenze comprese tra 0 e 0,05 Hz. Esso viene calcolato come pendenza della retta interpolante la curva $\log(f)$ su $\log(\text{PSD})$ e assume valori attorno a -1 in soggetti sani [81, 82].

Il legame tra sistema nervoso autonomico e α -slope è stato dimostrato dall'osservazione che la relazione sopra descritta calcolata per cuori denervati presenta una pendenza sostanzialmente più ripida [82]. Inoltre, anche l' α -slope, come l'esponente $\alpha-1$ sopra descritto, si è dimostrato essere un buon predittore di mortalità in pazienti post-infartuati [82].

4.3.4 Entropia

È noto come l'analisi delle serie temporali rilevate sperimentalmente risenta molto del rumore sovrapposto al segnale, della natura stocastica del segnale stesso e dalla limitatezza dei dati a disposizione. I calcoli basati sulla misura dell'entropia nascono proprio dall'esigenza di introdurre un nuovo indice che non risenta degli effetti sopra citati e che sia in grado di discriminare i segnali in base alla loro regolarità. In generale, l'entropia è una misura di *randomness* o di imprevedibilità; il suo valore è, ad esempio, maggiore per una serie di numeri completamente casuale, rispetto a quella generata da un sistema periodico dove sono predicibili i valori assunti in un periodo successivo.

In particolare nel 1990 S.V. Pincus [83, 84] sviluppò una famiglia di formule e statistiche, l'entropia approssimata (**ApEn**), con lo scopo di misurare la complessità e la regolarità di una serie temporale anche nel caso di data sets brevi e rumorosi.

ApEn misura la regolarità statistica e, indirettamente, la correlazione e la capacità di predizione relativa ad una qualsiasi serie numerica, indipendentemente dalla sua natura: bassi valori indicano regolarità e correlazione elevata. Nella sua formulazione matematica, ApEn quantifica l'imprevedibilità di una serie temporale misurando la probabilità

logaritmica che un determinato pattern di osservazione si ripeta all'interno del segnale con predeterminati limiti di tolleranza. Una serie temporale contenete la ripetizione di molti pattern risulta essere più predicibile rispetto ad una serie in cui queste ripetizioni non sono presenti e otterrà quindi un valore di ApEn minore. La stima di ApEn dipende da tre parametri, ApEn (m, r, N); il parametro m determina la lunghezza dei vettori che vengono confrontati tra di loro, all'aumentare di m aumenta il grado di dettaglio con cui si analizza il segnale, ma aumenta anche il numero di campioni da considerare affinché la stima possa risultare affidabile. Il parametro r rappresenta il "livello di filtraggio", ossia l'ampiezza delle irregolarità del segnale che non vengono considerate significative, infine, il parametro N rappresenta la lunghezza della serie temporale considerata.

Data una serie S_N di lunghezza N, (RR(1), RR(2), ..., RR(N)), scelti valori opportuni di m ed r, due pattern $p_m(i)$ e $p_m(j)$ si ritengono simili se la differenza tra ogni coppia di misure corrispondenti nei due pattern è minore di r:

$$|RR(i+k) - RR(j+k)| < r \quad \text{per } 0 \leq k < m$$

Si considera poi l'insieme P_m di tutti i pattern di lunghezza m della serie S_N e si definisce la quantità $C_{im}(r)$:

$$C_{im}(r) = \frac{n_{im}(r)}{N - m + 1}$$

dove $n_{im}(r)$ è il numero di pattern in P_m simili a $p_m(i)$. $C_{im}(r)$ viene calcolato per ogni pattern in P_m ottenendo la quantità $C_m(r)$ come media di tutti i valori $C_{im}(r)$ calcolati. Tale grandezza esprime la diffusione di pattern ripetitivi di lunghezza m nella serie S_N .

Si può a questo punto calcolare l'ApEn della serie S_N , per pattern di lunghezza m e criterio di similarità r, come:

$$ApEn(S_N, m, r) = \ln \left[\frac{C_m(r)}{C_{m+1}(r)} \right]$$

Per serie numeriche del segnale RR valori consigliati di m ed r per il calcolo di ApEn su spezzoni di almeno 5000 campioni sono rispettivamente 2 e 0.2.

Soggetti sani di mezza età risultano avere valori di ApEn del segnale HRV intorno ad 1 [78], all'aumentare dell'età è associata una riduzione della complessità dinamica dell'HRV [85,86] quindi una diminuzione del valore assunto da ApEn.

Altro metodo di analisi della regolarità di un segnale consiste nel calcolo dell'entropia semplice (**SampEn**). Si tratta di un'ulteriore famiglia di misure di entropia, proposta nel 2000 da Richman e Moorman [87], i quali evidenziarono due importanti limitazioni dell'entropia di Pincus. In primo luogo, infatti, ApEn risulta essere fortemente dipendente dalla lunghezza del segnale e assume valori più bassi di quanto ci si attenderebbe per registrazioni brevi. Inoltre, essa manca di consistenza relativa, ovvero ApEn di un segnale può risultare più elevata di quella di un altro per alcuni valori di m , r e N , ma più bassa per altri.

Per superare questi limiti SampEn (m , r , N) viene stimata come il logaritmo naturale negativo della probabilità che due sequenze simili per m punti rimangano simili al punto successivo, senza però considerare nel calcolo della probabilità i *self-matches*. SampEn risulta essere largamente indipendente dalla lunghezza della serie temporale e dimostra di avere consistenza relativa anche in casi in cui ApEn sembra inadeguata. Come per ApEn, un basso valore di SampEn è indice di un segnale maggiormente predicibile e con minor casualità.

4.3.5 Regularity index

Come il calcolo dell'entropia, anche il regularity index [88], è un metodo per la misura della regolarità di un processo, particolarmente indicato quando si hanno a disposizione brevi sequenze di dati (circa 300 campioni). Tale indice nasce, infatti, dall'esigenza di superare uno dei maggiori limiti della stima dell'entropia, ovvero la forte dipendenza che gli stimatori hanno nei confronti del numero di campioni considerati. In particolare si è visto come una breve serie numerica genera valori di entropia prossimi allo zero per pattern di lunghezza elevata in rapporto al numero totale di dati a disposizione. Per questo motivo spesso occorre fissare una lunghezza del pattern arbitrariamente piccola, in modo da ottenere una stima di entropia affidabile.

Il regularity index ha l'obiettivo di quantificare la regolarità di un processo distinguendo il caso in cui la diminuzione di entropia sia dovuta a una ripetizione dei pattern considerati rispetto a quando essa è dovuta alla brevità della sequenza di dati.

Tale indice è ottenuto come il minimo della seguente funzione, definita come Corrected Conditional Entropy (CCE):

$$CCE(L) = CE(L) + CT(L)$$

dove il primo termine consiste nella Conditional Entropy (CE), la quale rappresenta la quantità di informazione contenuta nel più recente campione della realizzazione di un processo, x di lunghezza N , quando sono conosciuti gli $L-1$ campioni precedenti. Per un dato segnale solo M differenti pattern di lunghezza L possono essere ottenuti; ognuno di essi è indicato come x_{L-1}^J , con $J \in [1, \dots, M]$ e $M \leq N-L+1$. CE è quindi data da:

$$CE(L) = - \sum_{J=1}^M p(x_{L-1}^J) \sum_{i=1}^N p(x(i)|x_{L-1}^J) \cdot \log(p(x(i)|x_{L-1}^J))$$

dove $p(x_{L-1}^J)$ è la probabilità del J -esimo pattern di lunghezza $L-1$ e $p(x(i)|x_{L-1}^J)$ è la probabilità condizionata del campione $x(i)$ dato il pattern x_{L-1}^J .

Il secondo termine $CT(L)$ è, invece un termine correttivo:

$$CT(L) = perc(L) E(1)$$

in cui $perc(L)$ è la percentuale di pattern di lunghezza L che si sono trovati solo una volta nel data set e $E(1)$ è la stima dell'entropia di Shannon per il processo x .

Dato che CCE risulta essere la somma di due termini, il primo (CE) decrescente e il secondo (CT) crescente con L , presenterà un minimo, considerato come misura della complessità del segnale: maggiore sarà tale indice, meno predicibile risulterà il processo.

CCE viene poi normalizzata (NCCE) per l'entropia di Shannon della serie x al fine di ottenere un indice indipendente dalle differenti distribuzioni di probabilità del processo:

$$NCCE(L) = \frac{CE(L) + perc(L) \cdot E(1)}{E(1)}$$

Il regularity index (**R.I.**) sarà quindi definito come:

$$R.I. = 1 - \min(CNCE(L))$$

R.I. tenderà a zero se x è un processo imprevedibile e ad uno se x è un segnale periodico. Occorre sottolineare che il calcolo di CCE può essere esteso a tutte le diverse definizioni di entropia, sostituendo CE ed SE con le diverse approssimazioni.

Come conseguenza della procedura di minimizzazione il R.I. ha inoltre il vantaggio di essere ottenuto senza una definizione a priori della lunghezza dei pattern.

4.4 ANALISI HRV E CHIRURGIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

I diversi indici di variabilità cardiaca sopra descritti sono stati utilizzati in molti studi clinici con lo scopo di differenziare o caratterizzare diverse patologie relative al sistema cardiocircolatorio. Nel 2003 è stato però pubblicato uno studio [89] in cui l'analisi del segnale RR veniva utilizzata come strumento di investigazione degli effetti che la procedura chirurgica Maze III per il trattamento della FA risulta avere sul controllo autonomo del cuore. L'intervento, infatti, consiste nella creazione di incisioni multiple su entrambi gli atri e sembra questo comporti una denervazione del tessuto cardiaco la cui entità e i cui effetti non sono ancora ben chiari. Scopo dello studio era proprio quello di determinare se e in che modo la modulazione autonoma del ritmo cardiaco fosse influenzata dalla procedura Maze.

Per fare ciò gli autori hanno considerato un gruppo di 17 pazienti, 10 affetti da FA parossistica e 7 da FA persistente, tutti senza malattie cardiache concomitanti che potessero influenzare l'analisi HRV. Tale analisi è stata svolta sia nel dominio del tempo che della frequenza utilizzando i tracciati Holter di 24 ore registrati prima dell'intervento, nei pazienti che presentavano un ritmo sinusale, in tutto 10 soggetti, e dopo 2 e 7 mesi da esso. I parametri che si è scelto di calcolare sono stati la media degli intervalli RR, l'indice SDNN, la potenza totale e le potenze spettrali nelle bande di frequenza VLF, LF e HF. I risultati hanno dimostrato sul breve periodo (a due mesi dall'operazione) una marcata riduzione di tutti gli indici di variabilità cardiaca, diminuzione che si è mantenuta anche a 7 mesi dall'intervento (Fig.4.6 e 4.7), nonostante sembra vi sia un leggero trend crescente nel passaggio dai 2 ai 7 mesi, trend che non si è comunque dimostrato significativo ad

eccezione che per la potenza totale. Per quanto riguarda le differenze che si sono evidenziate prima e dopo l'intervento relativamente alla media degli intervalli RR non è stata riscontrata alcuna significatività, come anche nei valori dei parametri calcolati prima e dopo l'intervento relativamente ai due gruppi di pazienti, ovvero quelli con FA parossistica e quelli con FA persistente.

Lo studio ha quindi dimostrato che la procedura Maze III comporta effettivamente una denervazione del cuore, i cui effetti sulla regolazione autonoma del ritmo cardiaco sono in qualche modo quantificati dalle differenze riscontrate negli indici di variabilità cardiaca calcolati.

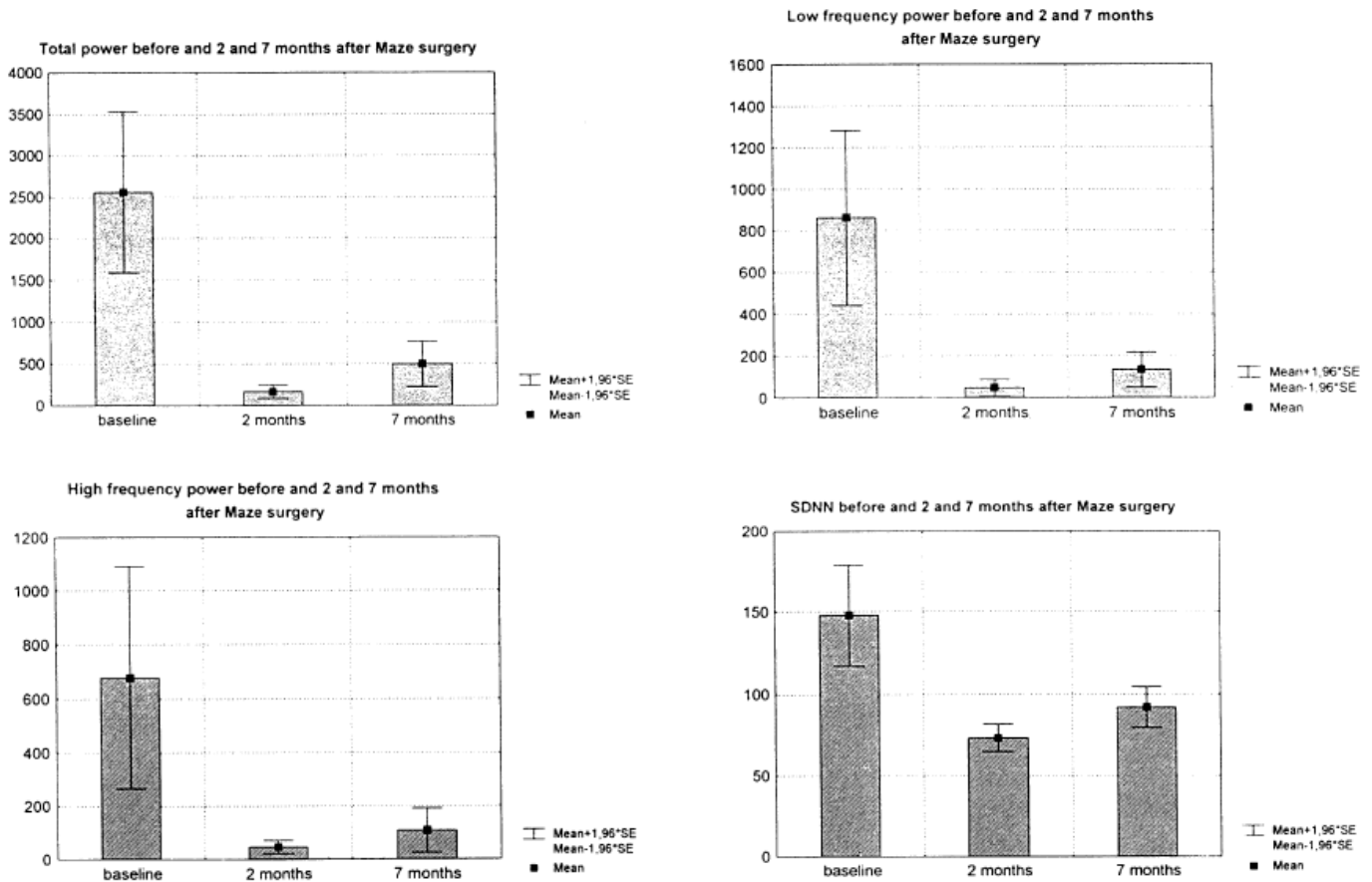


Figura 4.6 - Grafici riassuntivi relativi all'analisi del segnale HRV effettuata nello studio di Lönnerholm et Al. [89] su 10 pazienti affetti da FA parossistica

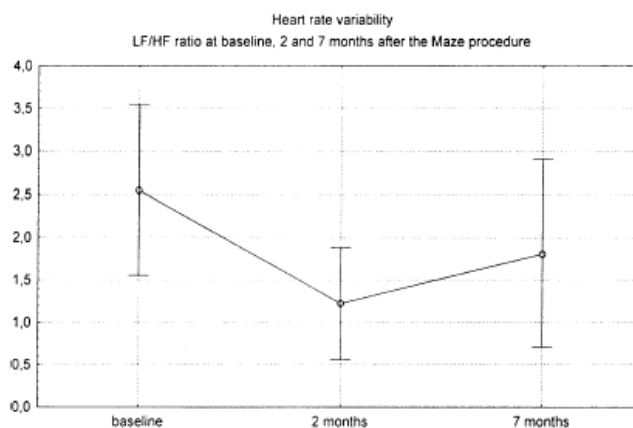


Figura 4.7 – Grafico relativo all’andamento del rapporto LF/HF calcolato nello studio di Lönnerholm et Al. [89] su 10 pazienti affetti da FA parossistica

Uno studio simile al precedente è stato condotto presso il Dipartimento di Cardiocirurgia dell’IRCCS Fondazione San Raffaele del Monte Tabor (hSR) ed è descritto nella tesi di laurea magistrale di uno studente del Politecnico di Milano [90]. Tale studio aveva lo scopo di confrontare i più espressivi indici di variabilità cardiaca prima e dopo l’intervento di ablazione mini-invasiva in pazienti con FA parossistica, cercando così di individuare differenze statisticamente significative nell’attività che il sistema autonomo simpatico e vagale esercita sul cuore a seguito dell’isolamento delle vene polmonari. Le differenze fondamentali tra i due studi riguardano in primo luogo la tipologia di intervento; in particolare occorre sottolineare che la procedura Maze III è un intervento estremamente invasivo che prevede una sternotomia, circa un’ora e mezza di circolazione extra corporea (CEC) e uno schema ablativo costituito da una serie di incisioni e suture chirurgiche in atrio sia destro che sinistro. Mentre l’intervento condotto presso hSR è, come già detto, un intervento di ablazione mini-invasiva che non prevede sternotomia né alcun tipo di lesione alle ossa costali, è eseguito interamente a cuore battente senza l’ausilio della CEC e utilizza per la creazione dello schema ablativo un device specifico che eroga energia a RF bipolare. Inoltre per quest’ultimo studio è stata prevista l’analisi di un gruppo di controllo costituito da pazienti provenienti dal reparto di chirurgia toracica dell’ hSR che hanno eseguito un intervento in minitoracotomia in anestesia generale e senza procedure a carico del cuore. Una scelta di questo tipo è stata fatta al fine di verificare l’attendibilità dei risultati ottenuti dal gruppo dei casi in quanto alcuni studi hanno dimostrato, analizzando i

parametri HRV, uno sbilanciamento del tono simpato-vagale nel post-operatorio non solo di interventi cardiocirurgici ma anche di operazioni che non interessassero direttamente il cuore.

Lo studio ha previsto l'analisi dei maggiori indici di variabilità cardiaca calcolati dalle registrazioni Holter di 24 ore registrate prima e dopo 6 mesi dall'operazione di 5 pazienti affetti da FA parossistica e 5 pazienti di controllo. Dato che il sistema nervoso autonomo agisce fisiologicamente in maniera differente in condizioni di veglia e riposo, le analisi sono state condotte anche su spezzoni di segnale di circa tre ore relativi a periodi di veglia (giorno) e riposo (notte) del paziente.

Anche i risultati ottenuti da questo studio (Tab.4.1), come quelli relativi allo studio precedentemente descritto, hanno espresso in modo evidente una netta diminuzione della variabilità cardiaca dopo l'operazione.

Differenze percentuali degli indici di variabilità cardiaca			
riferite ai valori del pre-operatorio e controllo a 6 mesi - gruppo studio			
	24 ORE	GIORNO	NOTTE
Media R-R	-14,6%	-15,5%	-11,3%
SDNN	-12,3%	-24,5%	-23,1%
pNN50	-73,8%	-54,3%	-88,8%
rMMSD	-37,3%	-32,1%	-51,2%
SDNNi	-28,7%	-22,4%	-35,6%
SDANN	2,2%	-22,9%	1,2%
LF power	-42,0%	-54,0%	-30,0%
HF power	-55,0%	-50,0%	-81,0%
TOTAL power	-45,0%	-52,0%	-54,0%
α-slope	10,5%	-	-
Sample Entropy	-	-17,9%	-28,8%
DFA α-1	8,2%	2,7%	17,4%
DFA α-2	3,3%	-	-

Tabella 4.1 – Tabella riassuntiva dei risultati ottenuti nello studio condotto presso hSR [90]

La differenza risulta essere più marcata durante la notte piuttosto che durante il giorno, inoltre, le variazioni percentualmente maggiori si sono riscontrate in tutti quegli indici legati ad oscillazioni rapide della frequenza cardiaca (pNN50, RMMSD, SDNN index). L'analisi in frequenza ha dimostrato un dimezzamento della potenza totale, e della componente LF oltre ad un calo di potenza del segnale nella banda di frequenza HF. Queste osservazioni sembrano suggerire che l'intervento di ablazione abbia agito maggiormente sul sistema vagale rispetto a quello simpatico.

Dalle analisi non lineari si è visto che il valore di α -slope, indice di correlazione sul lungo periodo, è risultato solo leggermente aumentato, l'entropia semplice ha subito una significativa riduzione, ad indicare che a sei mesi dall'operazione il ritmo cardiaco ha delle dinamiche più stabili ed ordinate, e il parametro α -1, calcolato con l'algoritmo della DFA, ha registrato un aumento che indica una maggior correlazione del segnale RR nel breve periodo. La semplificazione e la perdita di casualità del segnale sono significative di una diminuzione del numero di parametri di regolazione e controllo agenti sul sistema cardiaco.

Infine, può essere citato un terzo studio [91] pubblicato nel 2010 in cui l'analisi della variabilità cardiaca è stata utilizzata per valutare, ancora una volta, gli effetti sul sistema di regolazione autonomico del cuore dovuti ad un intervento di box isolation per FA.

L'intervento consiste nel completo isolamento dell'atrio sinistro incluse le vene polmonari, tale isolamento viene condotto mediante ablazione sfruttando un catetere a radiofrequenza.

Changes in HR and HRV Before vs After Box Isolation					
	Baseline	2 days	3 months	6 months	12 months
Group without AF recurrence					
Maximum HR (beats/min)	122±34	112±23*	117±18	113±15	115±16
Average HR (beats/min)	67±13	74±10*	75±9*	73±9*	74±7*
Minimum HR (beats/min)	46±9	56±10*	54±10*	53±10*	53±8*
SDNN (ms)	151±46	88±36*	116±53*†	111±40*†	114±43*†
pNN50 (%)	24.7±27.8	7.5±10.3*	7.8±9.6*	7.9±10.2*	6.0±7.0*
rMSSD (ms)	60.0±48.1	28.9±23.6*	27.0±17.2*	30.5±21.7*	26.5±15.5*
Ln LF (ms ²)	6.12±1.07	4.31±1.55*	4.80±1.16*	5.13±1.10*†	5.20±1.00*†
Ln HF (ms ²)	5.52±1.24	3.99±1.38*	4.24±1.17*	4.33±1.22*	4.29±1.00*
LF/HF	2.25±1.87	2.04±1.96	2.44±2.02	2.80±2.18	3.13±2.23*†
Group with AF recurrence					
Maximum HR (beats/min)	119±35	127±41	120±50	121±39	120±32
Average HR (beats/min)	70±18	80±24	75±23	79±21	76±18
Minimum HR (beats/min)	55±12	54±12	54±12	54±14	51±12
SDNN (ms)	133±39	90±53	108±45	103±35	97±38
pNN50 (%)	16.7±19.5	11.2±13.1	9.7±8.4	8.2±11.4	11.4±16.3
rMSSD (ms)	41.7±26.7	38.3±29.4	36.6±16.5	32.2±24.8	39.0±31.5
Ln LF power (ms ²)	6.10±0.80	4.53±1.42§	5.05±1.28	4.98±1.40	5.36±1.19
Ln HF power (ms ²)	5.31±0.92	4.37±1.48	4.94±0.97	4.52±1.24	5.15±1.46
LF/HF power	2.26±1.64	1.54±1.18	1.39±0.98	1.63±1.04	1.48±0.83

Tabella 4.2 – Tabella riassuntiva dei risultati ottenuti dallo studio di Yamaguchi et Al. [91].

* p<0.05 vs prima dell'ablazione nel gruppo senza ricorrenza di AF, † P<0.05 vs 2 giorni dall'ablazione in pazienti senza ricorrenza di AF, § p<0.05 vs prima dell'ablazione in pazienti con ricorrenza di AF

Sono state considerate le registrazioni Holter delle 24 ore di 92 pazienti, 76 affetti da FA parossistica e 16 affetti da FA persistente, effettuate prima dell'operazione e dopo 2 giorni, 3, 6 e 12 mesi. Si sono poi calcolati i seguenti parametri: frequenza cardiaca massima e minima, frequenza cardiaca media, SDNN, pNN50, RMSSD, potenza spettrale relativa alle componenti LF ed HF e rapporto LF/HF. Diversamente dagli altri studi si sono in questo caso considerati due gruppi, uno costituito da quei pazienti in cui a seguito dell'intervento non si sono più riscontrati fenomeni di FA, in tutto 76 soggetti, e l'altro formato dai restanti 16 pazienti che nonostante l'operazione hanno presentato fenomeni di FA. I risultati, riportati in tabella 4.2 e figura 4.8 e 4.9, hanno dimostrato una significativa riduzione della variabilità cardiaca nel primo gruppo di soggetti, ma non nel secondo gruppo suggerendo che una modificazione del controllo simpatovagale sul cuore potrebbe contribuire alla prevenzione della FA sul lungo periodo.

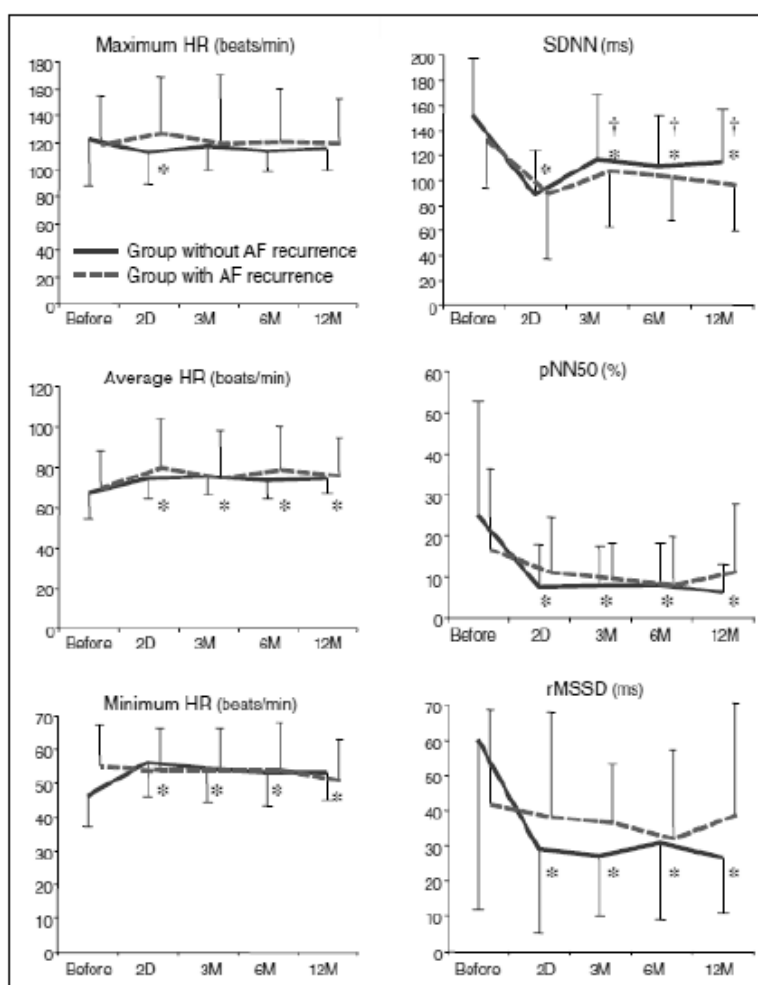


Figura 4.8 - Grafici dei risultati ottenuti dallo studio di Yamaguchi et Al. [91] relativi ai parametri nel dominio del tempo. Linea continua gruppo di pazienti senza ricorrenza di FA, linea tratteggiata gruppo di pazienti con ricorrenza di FA. * $p < 0.05$ vs prima dell'ablazione

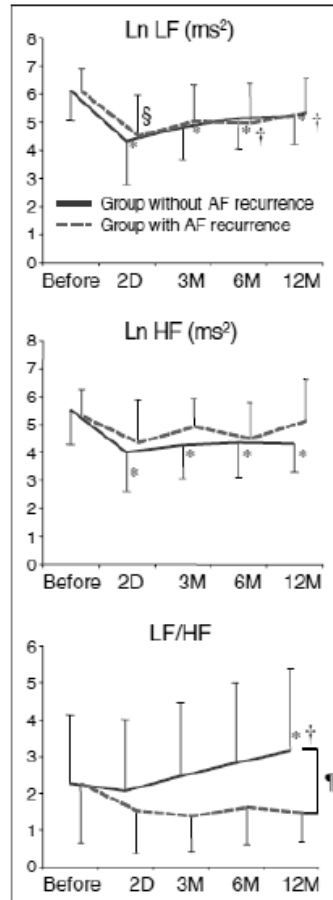


Figura 4.9 - Grafici dei risultati ottenuti dallo studio di Yamaguchi et Al. [91] relativi ai parametri nel dominio della frequenza. Linea continua gruppo di pazienti senza ricorrenza di FA, linea tratteggiata gruppo di pazienti con ricorrenza di FA. * $P < 0.05$ vs prima dell'ablazione nel gruppo senza ricorrenza di FA, † $P < 0.05$ vs 2 giorni dall'ablazione nel gruppo senza ricorrenza di FA, § $P < 0.05$ vs prima dell'ablazione nel gruppo con ricorrenza di FA, ‡ $P < 0.05$ vs 2 giorni dall'ablazione nel gruppo con ricorrenza di FA, ¶ $P < 0.05$ pazienti senza e con ricorrenza di FA durante il periodo di 12 mesi dello studio.

Negli ultimi dieci anni sono stati pubblicati altri studi in cui l'analisi della variabilità cardiaca è stata utilizzata per valutare il grado di denervazione che diverse tecniche ablativo, in particolare l'ablazione tramite catetere delle vene polmonari, inducono sul cuore sia nel breve che nel lungo periodo. Principalmente si è andati ad indagare se tale denervazione fosse legata al successo dell'intervento e quindi all'eliminazione definitiva della FA. Si è deciso di riportare esclusivamente i tre studi sopra descritti perché ritenuti più significativi in relazione a quello riportato nella presente tesi.

5. PROTOCOLLO SPERIMENTALE

5.1 INTRODUZIONE E OBIETTIVI

Nei capitoli precedenti si è già discusso di come l'ablazione chirurgica costituisca oggi una soluzione sicura ed efficace per il trattamento della FA. L'approccio chirurgico si sta notevolmente diffondendo grazie soprattutto alla riduzione della complessità dell'intervento e all'elevata diminuzione di invasività che si sono riusciti ad ottenere nel corso degli anni. Il raggiungimento di tali obiettivi è legato all'introduzione di dispositivi dedicati il cui funzionamento è basato su diverse tipologie di energia più o meno innovative.

Si è già discusso anche dell'utilizzo dell'analisi del segnale di variabilità cardiaca per cercare di valutare gli effetti che l'intervento di ablazione, con la creazione di opportune lesioni del tessuto cardiaco innervato dal sistema nervoso autonomo, può comportare sul controllo che quest'ultimo esercita sul cuore.

L'obiettivo del presente studio sperimentale consiste proprio nell'individuare, grazie al calcolo dei più espressivi indici di variabilità cardiaca, come viene modificata l'attività del sistema autonomo, simpatico e vagale, cardiaco a seguito di un intervento di ablazione mini-invasiva condotto con due diversi dispositivi, uno più tradizionale a RF bipolare, e l'altro, più innovativo, ad ultrasuoni (HIFU, High-Intensity Focused Ultrasounds). In particolar modo si vuole valutare se l'utilizzo della tecnologia HIFU comporti degli effetti sul controllo della variabilità cardiaca da parte del sistema nervoso autonomo in qualche modo differenti rispetto a quelli che si riscontrano a seguito di un'ablazione mini-invasiva condotta con i device a RF bipolare che sono quelli ad oggi più utilizzati e diffusi in cardiocirurgia per il trattamento della FA.

5.2 MATERIALI E METODI

Lo studio, iniziato nell'aprile 2010, e condotto presso il Dipartimento di Cardiocirurgia dell'IRCCS Fondazione San Raffaele del Monte Tabor (hSR) ha previsto l'arruolamento di due gruppi di pazienti affetti da FA parossistica o persistente e trattati chirurgicamente mediante ablazione mini-invasiva effettuata per un gruppo di soggetti con tecnologia HIFU (gruppo studio) e per l'altro con un dispositivo a RF bipolare (gruppo di controllo). Al fine di valutare l'influenza dell'intervento sul sistema nervoso autonomo del cuore si è analizzato il segnale di variabilità cardiaca ottenuto da un Holter delle 24 ore registrato per ogni paziente prima, dopo sei mesi e/o ad un anno dall'operazione.

Tutti i pazienti arruolati hanno volontariamente sottoscritto un consenso informato.

5.2.1 Gruppo studio

Il gruppo studio è costituito da 10 pazienti, affetti da FA parossistica che hanno subito un intervento di riparazione di valvola mitrale e concomitante trattamento ablativo mediante sistema Epicor (St. Jude Medical, Fig. 3.9) ad ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU). Si riportano nella tabella seguente (Tab. 5.1) i dati clinici relativi al pre-operatorio dei soggetti considerati.

Numero di pazienti	10
Età (anni)	57 ± 10
Sesso	
M	7 (70%)
F	3 (30%)
Classificazione FA	
Parossistica	10 (100%)
Persistente	0
Durata FA (anni)	3,3 ± 4,5

Tabella 5.1 – Dati relativi al gruppo studio nel pre-operatorio

Prima e dopo 12 mesi dall'intervento, insieme agli esami clinici e strumentali di routine, ad ogni paziente è stato applicato un Holter delle 24 ore (Mortara Instrument) per la registrazione di un ECG a 10-lead.

Dei 10 pazienti arruolati è stato però possibile effettuare l'analisi HRV pre e post intervento solo per 7 soggetti, degli altri 3 non si avevano, infatti, a disposizione entrambe le registrazioni Holter da cui estrarre il segnale RR o il segnale è risultato inadeguato all'analisi.

5.2.2 Gruppo di controllo

Il gruppo di controllo è costituito da 6 pazienti affetti da FA parossistica o persistente e trattati chirurgicamente mediante un device ablativo a RF bipolare (Cardioblate BP2 – Medtronic, Fig. 3.7). Tali pazienti sono stati operati e curati presso il Groningen University Medical Center (UMCG), Groningen (RB), Olanda.

Prima e dopo 6 e 12 mesi dall'intervento, come nel caso dei pazienti appartenenti al gruppo studio, insieme agli esami clinici e strumentali di routine, è stata effettuata ad ogni soggetto una registrazione Holter di 24 ore.

5.2.3 Analisi dei dati sperimentali: estrazione e correzione del segnale RR

Dal tracciato ECG ottenuto durante l'esame Holter delle 24 ore si sono estratti, mediante il software H-scribe (Mortara Instrument), gli oltre 100.000 battiti in esso contenuti. Tale software da in uscita un file.txt in cui è riportato il tempo [ms] di occorrenza di ogni battito e la classificazione di ognuno di essi secondo le seguenti etichette:

- normale
- battito ectopico sopraventricolare (BESV)
- battito ectopico ventricolare (BEV)
- battito da pacemaker
- battito da FA

- pausa
- artefatto
- sconosciuto

Per ottenere la serie degli intervalli RR su cui poi effettuare l'analisi HRV si è utilizzato il programma aHRV Analysis (Advanced HRV Analysis – Nevrokard) in grado di leggere il file.txt prodotto dal software H-scribe e di dare in uscita un file.RRI contenente tempi ed intervalli RR in ms. Nel leggere il file di H-scribe, aHRV Analysis riconosce la classificazione da esso effettuata e compie una correzione, mediante interpolazione, dei battiti classificati come ectopici e delle pause. Viene applicato, inoltre, un filtro a soglia che va ad eliminare gli intervalli RR maggiori di 2000 ms.

Da un'analisi visiva del segnale di variabilità cardiaca così ottenuto è risultato, però, evidente che la correzione effettuata sulla base della classificazione automatica generata da H-scribe non è sufficiente al fine di generare un segnale adeguato per il calcolo degli indici di HRV.

Occorre sottolineare che la correzione dei battiti ectopici è di fondamentale importanza, soprattutto quando si vuole effettuare un'analisi nel dominio della frequenza, in quanto le rapide oscillazioni causate da BESV e BEV all'interno del tacogramma costituiscono un rumore alle alte frequenze che va a influire sullo spettro e di conseguenza sul calcolo delle potenze spettrali (Fig. 5.1).

Si è quindi applicata al segnale un'ulteriore correzione effettuata utilizzando sempre il software di Nevrokard. Esso è dotato di un Data Editor automatico mediante il quale si possono identificare e correggere battiti anormali. L'identificazione è stata fatta considerando i 25 battiti precedenti a quello in esame, il quale viene considerato normale se il suo valore rientra nel range di più o meno il 20% della media degli RR precedenti. Nel caso in cui il battito in esame risultasse al di fuori di questi valori di soglia esso viene corretto mediante interpolazione.

Le serie degli intervalli RR così ottenute sono state poi esportate in ambiente MatLab, dove si sono implementati degli algoritmi per il calcolo degli indici di HRV che si è scelto di valutare.

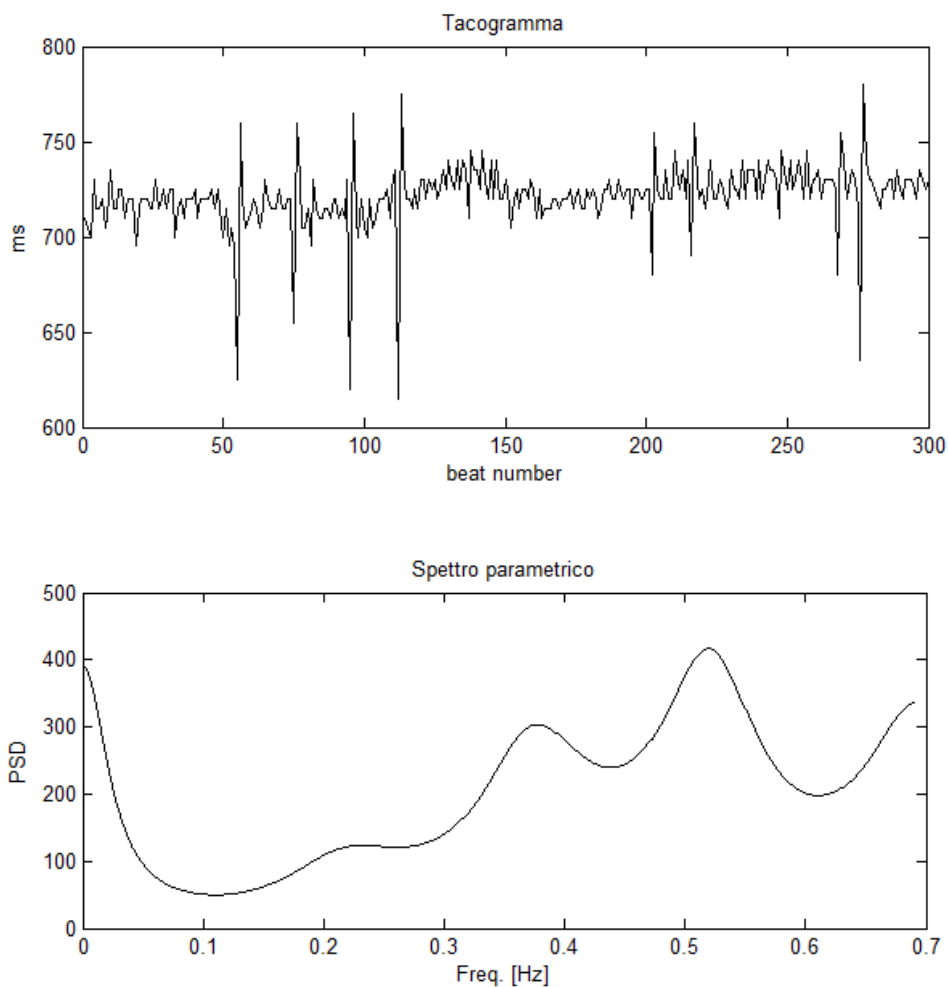


Figura 5.1 – **Sopra**: tacogramma con la presenza di alcuni battiti ectopici riconoscibili come coppia di battiti consecutivi aventi rispettivamente un valore in ms molto basso e molto alto rispetto alla media. **Sotto**: spettro ottenuto con stima parametrica relativo al tracciato RR riportato sopra.

In alcuni casi si è, però, ritenuto opportuno effettuare nuovamente una correzione utilizzando una funzione implementata in MatLab (Fig. 5.2). Tale funzione considera, come viene fatto per la correzione eseguita con il software di Nevrokrad, n battiti precedenti a quello da valutare e definisce dei valori di soglia in base alla media di questi n battiti. Si individuano così battiti ectopici, riconoscibili perché costituiti da due RR consecutivi aventi rispettivamente un valore basso e un valore alto in ms rispetto alla media (corto-lungo), ed artefatti costituiti da intervalli RR maggiori o minori rispetto ai valori di soglia definiti (RR molto corti o molto lunghi, di durata non fisiologica). Nel primo caso si è applicato un filtro a doppia soglia, valutando quindi se l' i -esimo RR fosse minore rispetto al valore di soglia scelto e contemporaneamente l' $i+1$ -esimo RR fosse

maggiore sempre rispetto a tale soglia, nel secondo caso si è applicato invece un filtro a soglia singola valutando se l'i-esimo RR risultasse essere maggiore o minore della soglia definita. I battiti individuati come ectopici o artefatti sono stati corretti mediante interpolazione. Le correzioni sono state effettuate scegliendo un valore di n pari a 50, $\pm 10\%$ della media degli n battiti precedenti come soglia per l'individuazione dei battiti ectopici e come soglia per gli artefatti $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, $\pm 20\%$ o $\pm 30\%$ della media degli n battiti precedenti. Quest'ultimo valore è stato scelto caso per caso dall'osservazione del tacogramma e sulla base della rumorosità associata al segnale.

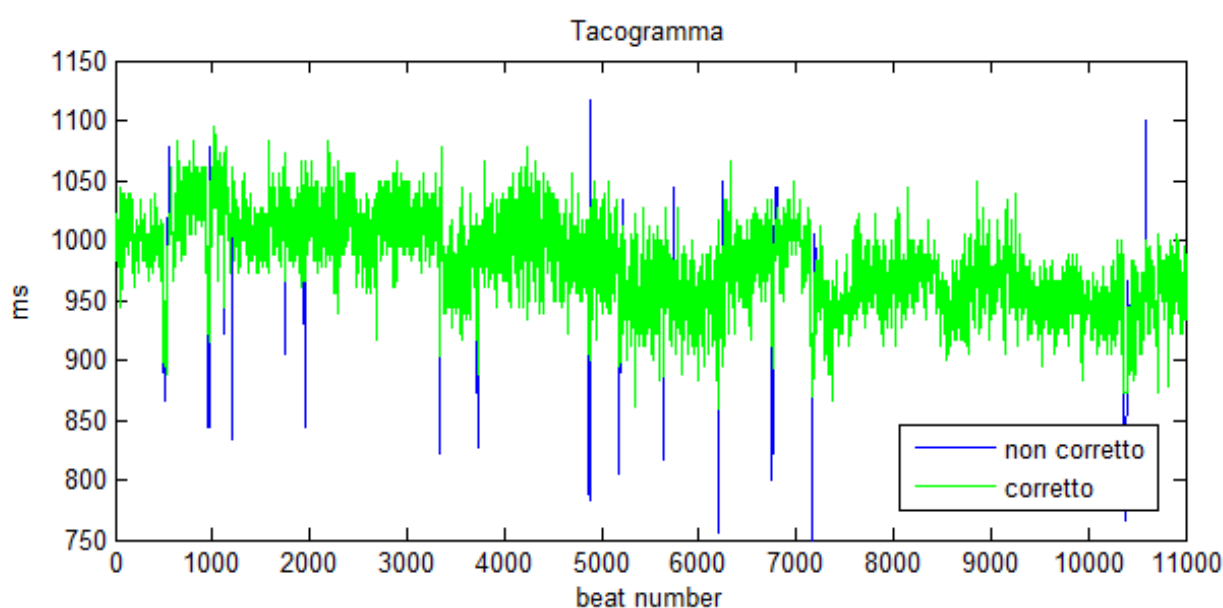


Figura 5.2 – Esempio di correzione di uno spezzone di segnale relativo a tre ore della notte, effettuata mediante la funzione implementata in MatLab

5.2.4 Selezione giorno/notte

Come accennato nel paragrafo precedente l'analisi HRV non è stata condotta solamente sul tacogramma ricavato dalla registrazione Holter delle 24 ore ma anche su spezzoni di tre ore relativi a giorno e notte.

Il sistema nervoso autonomo, simpatico e parasimpatico, agisce, infatti, in maniera differente in condizioni di veglia o riposo. In particolare il giorno è caratterizzato da una prevalenza del tono simpatico, mentre durante la notte aumenta notevolmente l'effetto

vagale. Proprio al fine di tener conto di queste differenze e per poterle meglio apprezzare si è scelto di condurre l'analisi del segnale di variabilità cardiaca anche su parti di segnale riconducibili a periodi di veglia e riposo.

La selezione di tali spezzoni di segnale è stata fatta manualmente attraverso una funzione implementata in ambiente MatLab (Fig. 5.3). Dai tacogrammi pre e post-operatori di ogni paziente si sono scelti due spezzoni di tre ore ciascuno, nella fascia oraria compresa tra le ore 10.00 e le ore 20.00 per il giorno, e tra le ore 24.00 e le ore 5.00 per la notte, cercando di minimizzare la quantità di extrasistolie e pause presenti nello spezzone stesso.

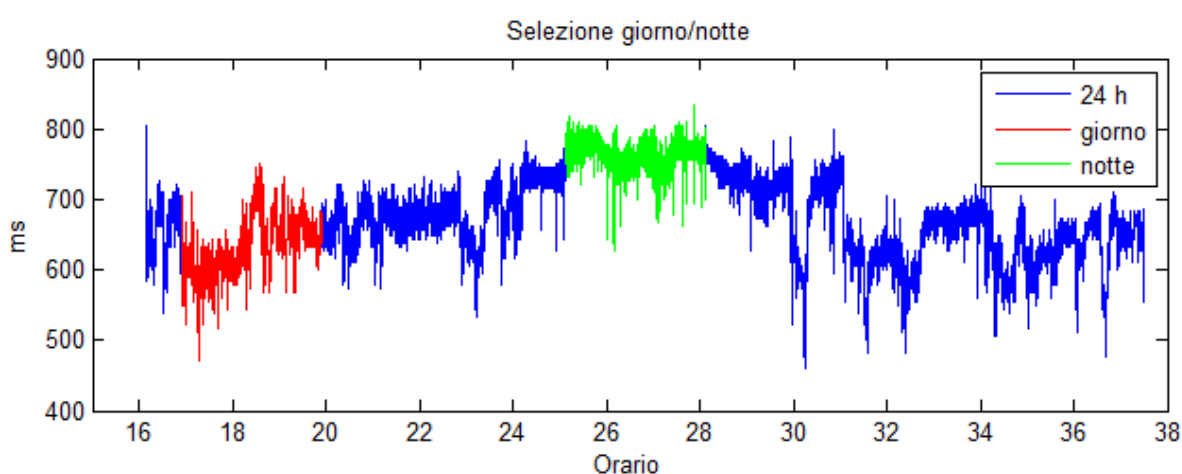


Figura 5.3 – Esempio di selezione dal tacogramma di 24 ore degli spezzoni di tre ore relativi al giorno (in rosso) e alla notte (in verde)

5.2.5 Calcolo dei parametri HRV

Una volta estratta e ripulita la serie degli intervalli RR si sono calcolati i più espressivi indici di variabilità cardiaca, sia sul segnale relativo alle 24 ore, che sugli spezzoni di giorno e notte. I parametri scelti, tutti calcolati in ambiente MatLab sono stati descritti nel Capitolo 4 e vengono di seguito riportati:

Dominio del tempo

- Media degli intervalli RR
- SDNN

- SDANN
- Indice SDNN (SDNNi)
- pNNx ($10 \leq x \leq 100$)
- RMSSD

Dominio della frequenza

- Potenza totale [ms^2]
- Potenza VLF [ms^2]
- Potenza LF [ms^2]
- Potenza HF [ms^2]
- Potenza LF in unità normalizzate [n.u.]
- Potenza HF in unità normalizzate [n.u.]
- Rapporto LF/HF

Analisi non lineari

- Alpha-slope
- Detrend Fluctuation Analysis (DFA):
 - $\alpha-1$
 - $\alpha-2$
- Poincaré Plot:
 - SD1
 - SD2
 - Cup
 - Cdown
- Entropia approssimata ($r = 0,2 \quad 1 \leq m \leq 4$) (ApEn)
- Entropia semplice ($r = 0,2 \quad 1 \leq m \leq 4$) (SampEn)
- Regulatory Index (RI) (solo per gli spezzoni di segnale relativi a giorno e notte)

Per l'analisi nel dominio della frequenza si sono calcolati gli spettri mediante la creazione di un algoritmo parametrico basato su un modello auto-regressivo (AR) il cui ordine è

scelto minimizzando la cifra di merito di Akaike. Lo spettro utilizzato per il calcolo delle potenze spettrali è ottenuto come media degli spettri calcolati su spezzoni da cinque minuti del segnale in ingresso.

Tutti i parametri sopra elencati sono stati calcolati per ogni paziente del gruppo studio nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno. Per i pazienti del gruppo di controllo nel pre-operatorio, nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno.

Nel caso di due pazienti appartenenti al gruppo di controllo, paziente 1 e paziente 4, non si è effettuata l'analisi sul segnale relativo alle 24 ore del post-operatorio a sei mesi e del pre-operatorio rispettivamente. Nel primo caso perché il segnale presentava dei tratti molto sporchi e difficilmente correggibili che avrebbero influito sui risultati ottenuti, nel secondo caso perché erano presenti parecchi episodi di FA ed anch'essi avrebbero potuto influire fortemente sui calcoli successivi. In entrambi i casi, si sono comunque potuti estrarre degli spezzoni di tre ore relativi al giorno e alla notte che fossero sufficientemente puliti ed in ritmo sinusale su cui si è potuto effettuare l'analisi.

5.2.6 Analisi statistica

Al fine di individuare differenze significative tra i parametri calcolati si è effettuata un'analisi statistica.

In primo luogo si sono considerati i due gruppi, studio e controllo, singolarmente e si è fatto un confronto tra i parametri calcolati nel pre e nel post-operatorio sia sulle 24 ore che durante il giorno e durante la notte. Nel caso del gruppo studio è stato fatto solo il confronto tra pre e post ad un anno, nel caso del gruppo di controllo si sono potuti effettuare anche i confronti tra pre e post a sei mesi e tra post a sei mesi e post ad un anno. Data la ridotta numerosità dei campioni a disposizione si è scelto un test non-parametrico ed in particolare il test di Wilcoxon, accoppiato e ad una coda, basato sull'ipotesi nulla che le due popolazioni (pre e post) appartengano alla stessa distribuzione di probabilità. La scelta di condurre un test ad una coda è basata sul fatto che nel post operatorio, ci si aspetta una riduzione della variabilità cardiaca, e quindi dei parametri che ne sono l'espressione.

Valutata la significatività delle differenze intra-gruppo si è passati al confronto tra i due gruppi nel pre e nel post operatorio. Anche in questo caso si è scelto di applicare il test di Wilcoxon, questa volta, ovviamente, disaccoppiato e a due code.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il toolbox statistico di MatLab.

6. RISULTATI

Si riportano nel presente capitolo i risultati ottenuti dalle analisi effettuate.

Nei Paragrafi 6.1 e 6.2 vengono mostrati i valori degli indici calcolati facendo un confronto tra pre-operatorio e post-operatorio all'interno dei gruppi studio e controllo, rispettivamente.

Nell'ultimo Paragrafo, 6.3, si confronteranno, invece, i risultati ottenuti per il gruppo studio con quelli relativi al gruppo di controllo.

6.1 GRUPPO STUDIO

6.1.1 Analisi nel dominio del tempo

Le analisi condotte nel dominio del tempo indicano una complessiva riduzione della variabilità cardiaca a seguito dell'intervento. Nel post-operatorio ad una anno si è riscontrata, infatti, una significativa diminuzione di tutti gli indici di variabilità calcolati sulle 24 ore ($p < 0,05$) ed un aumento della frequenza cardiaca media ($p < 0,05$) (Tab. 6.1, Fig. 6.1 e 6.2).

Gli stessi trend vengono confermati dalle analisi effettuate su spezzoni di tre ore relativi a giorno (Tab. 6.2, Fig. 6.3 e 6.4) e notte (Tab. 6.3, Fig. 6.5 e 6.6).

Gruppo studio – 24h								
	MEDIA [ms]	SDNN [ms]	SDANN [ms]	SDNNi [ms]	pNN20 [%]	pNN50 [%]	pNN80 [%]	RMSSD [ms]
Paziente 1								
PRE	911,26	126,71	108,69	60,74	44,59	9,29	2,06	31,04
POST 1 anno	668,64	58,46	55,87	15,93	2,71	0,12	0,06	8,58
Paziente 2								
PRE	800,25	95,10	78,55	51,60	32,54	2,74	0,37	22,19
POST 1 anno	721,43	56,14	51,06	21,17	12,22	0,89	0,22	14,56
Paziente 3								
PRE	806,47	89,70	80,41	40,82	15,74	0,43	0,04	14,75
POST 1 anno	764,43	74,26	69,28	26,07	1,50	0,02	0,00	7,77
Paziente 4								
PRE	1104,66	106,65	85,12	58,10	64,50	24,59	11,29	54,88
POST 1 anno	913,86	77,19	64,49	34,99	29,69	1,63	0,38	20,81
Paziente 5								
PRE	993,75	144,45	127,43	44,01	31,72	6,85	2,15	27,67
POST 1 anno	997,82	94,53	89,31	24,36	23,47	4,15	1,02	22,81
Paziente 6								
PRE	973,25	76,12	67,40	32,98	16,04	0,23	0,07	14,57
POST 1 anno	816,77	59,26	55,53	17,39	1,38	0,28	0,21	9,24
Paziente 7								
PRE	919,69	118,81	98,38	59,78	49,36	8,40	1,79	32,40
POST 1 anno	757,72	66,48	61,66	26,15	7,41	0,38	0,06	11,66
VALORI MEDI								
PRE	929,9	108,2	92,3	49,7	36,4	7,5	2,5	28,2
	± 107,2	± 23,5	± 20,6	± 10,7	± 17,8	± 8,4	± 4,0	± 13,8
POST 1 anno	* 805,8	* 69,5	* 63,9	* 23,7	* 11,2	* 1,1	* 0,3	* 13,6
	± 114,5	± 13,7	± 12,8	± 6,4	± 11,3	± 1,5	± 0,4	± 6,1

Tabella 6.1- Indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati sulle 24h;

* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio

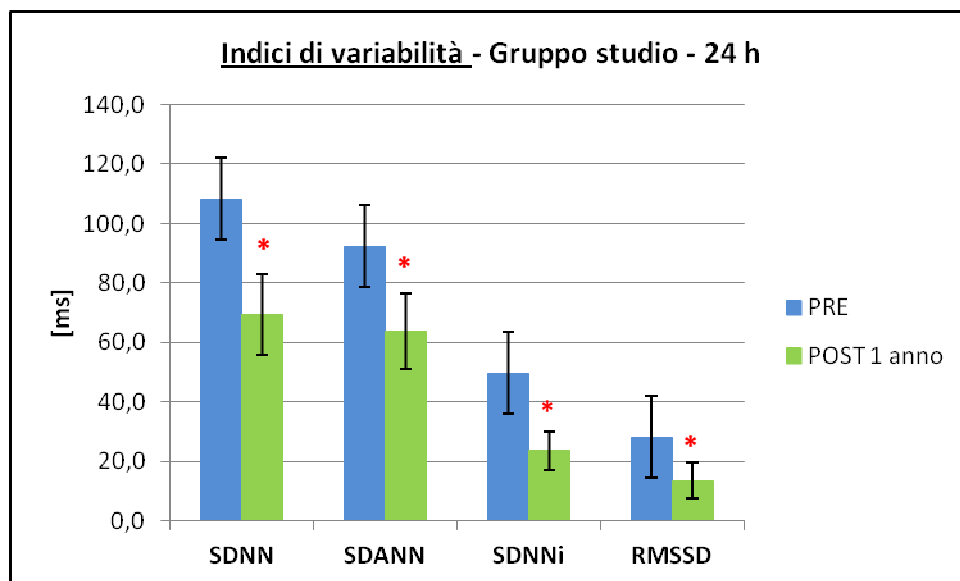


Figura 6.1 – Valori medi e deviazioni standard relativi ai maggiori indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati sulle 24h; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio

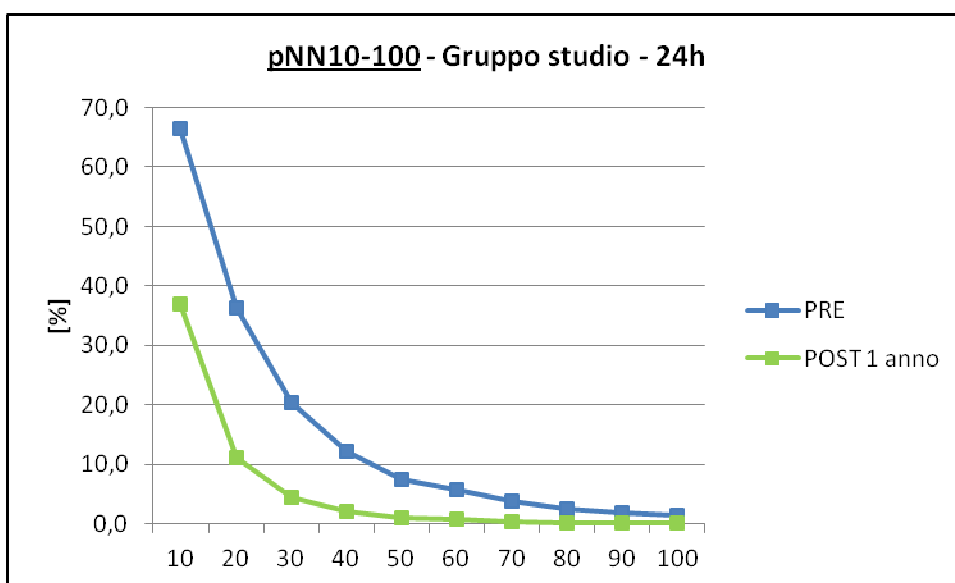


Figura 6.2 – Valori medi degli indici pNN da 10 a 100 calcolati sulle 24h. È da evidenziare che tutti i 10 valori relativi al post-operatorio ad un anno, sono risultati statisticamente differenti ($p < 0,05$) rispetto a quelli calcolati nel pre-operatorio.

Gruppo studio - GIORNO								
	MEDIA [ms]	SDNN [ms]	SDANN [ms]	SDNNi [ms]	pNN20 [%]	pNN50 [%]	pNN80 [%]	RMSSD [ms]
Paziente 1								
PRE	887,31	80,99	51,24	59,63	45,06	8,94	2,23	31,37
POST 1 anno	627,69	39,06	34,63	18,37	2,48	0,04	0,02	7,96
Paziente 2								
PRE	805,68	61,69	31,03	52,42	37,30	3,09	0,40	23,56
POST 1 anno	755,53	51,83	42,74	26,75	7,55	0,38	0,06	11,47
Paziente 3								
PRE	751,67	44,73	30,15	33,07	8,12	0,11	0,01	11,39
POST 1 anno	697,52	26,96	18,26	18,18	0,52	0,00	0,00	6,81
Paziente 4								
PRE	1140,33	92,89	71,60	57,39	62,74	22,10	6,22	44,48
POST 1 anno	861,17	62,77	49,15	36,32	28,12	1,08	0,14	19,03
Paziente 5								
PRE	941,83	79,74	72,13	32,67	28,25	3,65	0,50	22,16
POST 1 anno	936,33	92,77	91,25	24,62	34,94	5,47	0,60	25,13
Paziente 6								
PRE	919,65	50,43	39,67	31,62	15,14	0,09	0,01	13,72
POST 1 anno	787,75	25,94	21,88	13,08	2,08	0,07	0,04	8,12
Paziente 7								
PRE	922,67	81,75	39,15	70,63	58,39	15,75	4,23	39,69
POST 1 anno	694,36	40,63	32,14	24,49	4,45	0,03	0,00	9,48
VALORI MEDI								
PRE	909,9	70,3	47,9	48,2	36,4	7,7	1,9	26,6
	± 123,0	± 18,1	± 17,8	± 15,7	± 20,7	± 8,4	± 2,4	± 12,5
POST 1 anno	* 765,8	* 48,6	41,4	* 23,1	* 11,44	* 1,0	0,1	* 12,6
	± 106,1	± 23,4	± 24,5	± 7,5	± 14,0	± 2,0	± 0,2	± 6,9

Tabella 6.2 - Indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati su 3h del giorno;

* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio

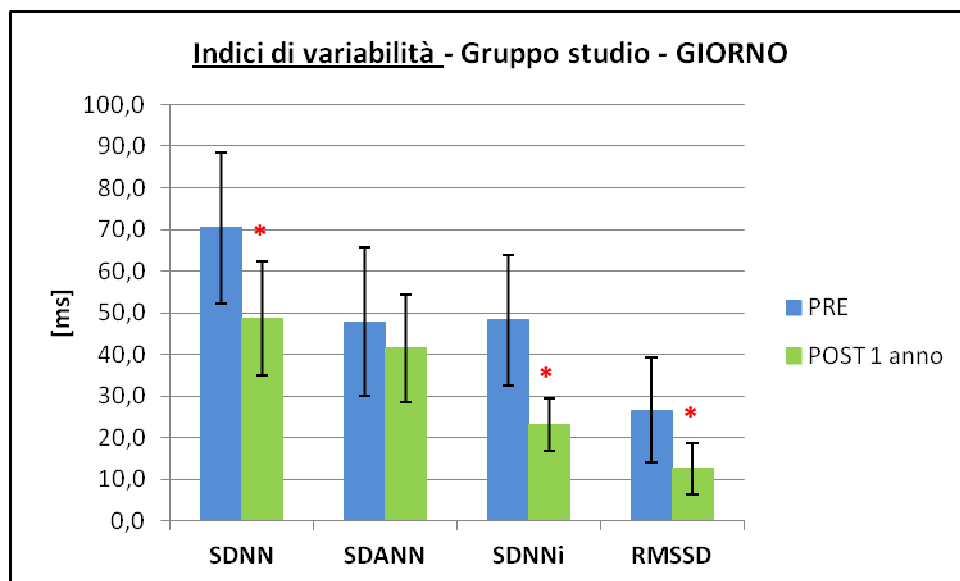


Figura 6.3 – Valori medi e deviazioni standard relativi ai maggiori indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati su 3h del giorno; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio

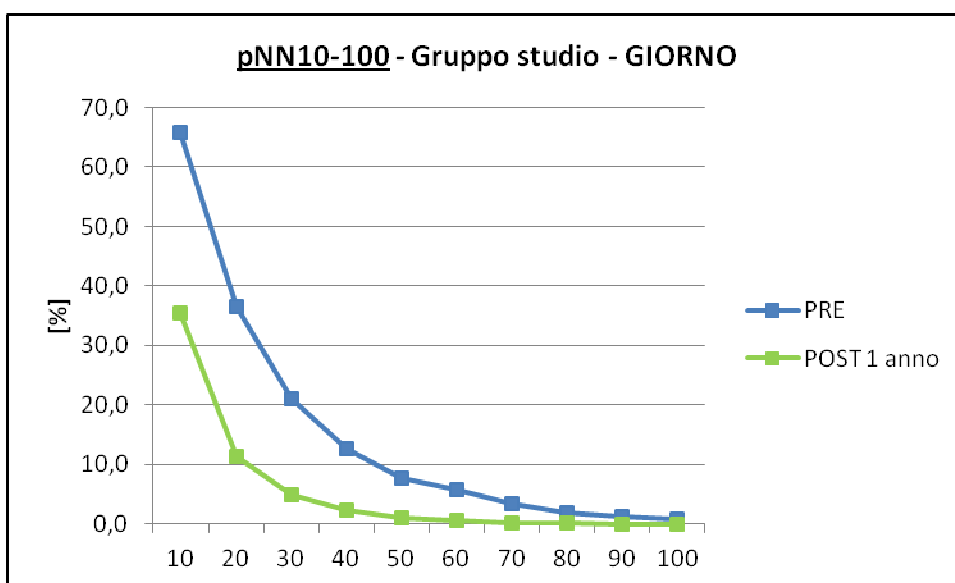


Figura 6.4 – Valori medi degli indici pNN da 10 a 100 calcolati sulle 3h del giorno. È da evidenziare che i valori di pNN10-20-30-40-50 relativi al post-operatorio ad un anno, sono risultati statisticamente differenti ($p < 0,05$) rispetto a quelli calcolati nel pre-operatorio.

Gruppo studio - NOTTE								
	MEDIA [ms]	SDNN [ms]	SDANN [ms]	SDNNi [ms]	pNN20 [%]	pNN50 [%]	pNN80 [%]	RMSSD [ms]
Paziente 1								
PRE	1004,67	64,46	49,53	36,35	47,06	5,86	0,61	27,69
POST 1 anno	761,87	18,84	12,54	13,23	4,68	0,09	0,04	9,95
Paziente 2								
PRE	894,93	66,42	26,24	59,22	47,00	5,69	0,46	27,45
POST 1 anno	716,44	17,19	12,10	11,91	9,17	0,01	0,01	11,25
Paziente 3								
PRE	901,11	64,30	46,82	39,83	20,05	0,35	0,00	15,92
POST 1 anno	865,10	62,43	48,67	34,70	3,54	0,08	0,01	9,50
Paziente 4								
PRE	1184,00	70,43	37,27	57,88	62,03	21,19	7,15	46,76
POST 1 anno	980,47	35,81	26,65	23,71	28,30	1,01	0,32	18,85
Paziente 5								
PRE	1135,38	56,14	27,43	45,97	32,14	4,42	2,02	26,96
POST 1 anno	1125,30	51,65	47,14	19,65	10,78	0,97	0,30	14,49
Paziente 6								
PRE	1030,51	56,34	44,31	30,44	11,60	0,15	0,06	13,22
POST 1 anno	879,31	27,39	18,12	17,58	0,91	0,15	0,07	7,44
Paziente 7								
PRE	1026,02	117,11	94,56	51,34	56,06	8,13	0,83	31,73
POST 1 anno	771,03	34,75	30,91	15,78	5,61	0,34	0,01	10,75
VALORI MEDI								
PRE	1025,2	70,7	46,6	45,9	39,4	6,5	1,6	27,1
	± 108,1	± 21,1	± 23,0	± 10,9	± 18,7	± 7,1	± 2,5	± 11,0
POST 1 anno	* 871,4	* 35,4	28,0	* 19,5	* 9,0	* 0,4	* 0,1	* 11,7
	± 142,9	± 16,7	± 15,2	± 7,8	± 9,1	± 0,4	± 0,1	± 3,8

Tabella 6.3 - Indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati su 3h della notte;

* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio

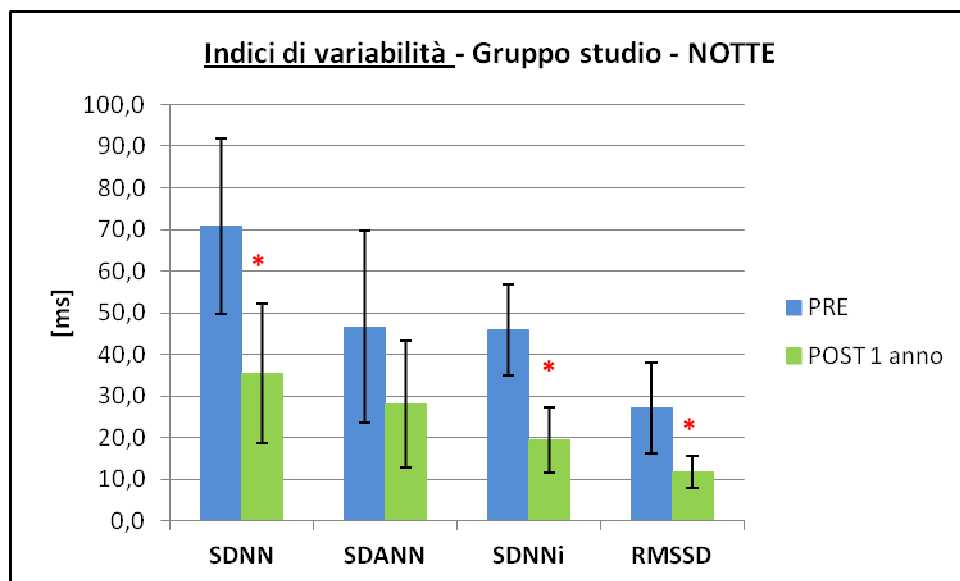


Figura 6.5 – Valori medi e deviazioni standard relativi ai maggiori indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati su 3h della notte; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio

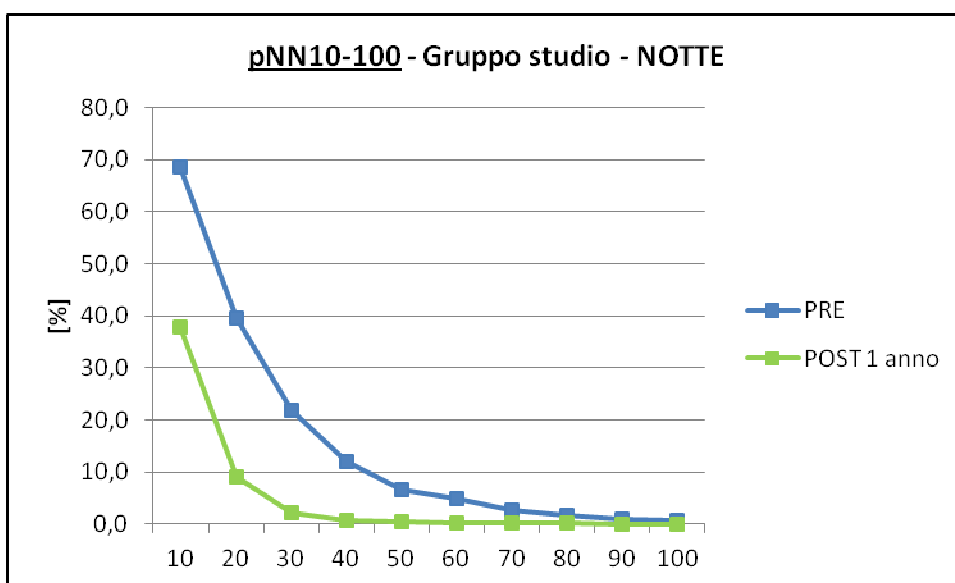


Figura 6.6 – Valori medi degli indici pNN da 10 a 100 calcolati sulle 3h della notte. È da evidenziare che i valori di pNN10-20-30-40-50 relativi al post-operatorio ad un anno, sono risultati statisticamente differenti ($p < 0,05$) rispetto a quelli calcolati nel pre-operatorio.

6.1.2 Analisi nel dominio della frequenza

L'analisi in frequenza ha confermato una riduzione della variabilità cardiaca nel post-operatorio.

Dai grafici seguenti (Fig. 6.7, 6.8, 6.9, 6.10) è, infatti, evidente come la potenza totale (ms^2) e quella di tutte le componenti spettrali calcolata sulle 24 ore diminuisca notevolmente ($p < 0,05$) a seguito dell'intervento.

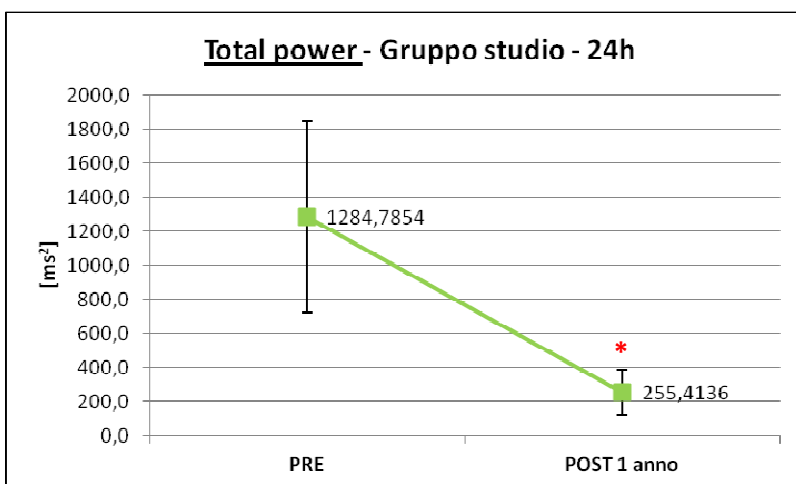


Figura 6.7 – Valor medio e deviazione standard della potenza totale (ms^2) calcolata sulle 24h nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno; * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

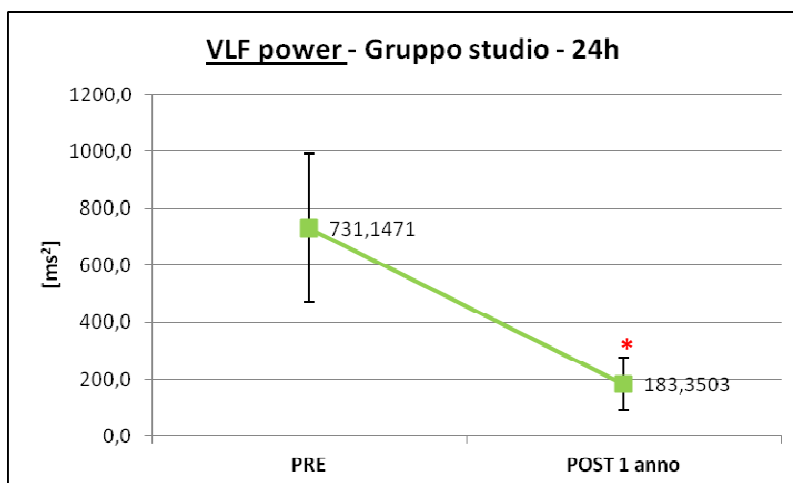


Figura 6.8 – Valor medio e deviazione standard della potenza VLF (ms^2) calcolata sulle 24h nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno; * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

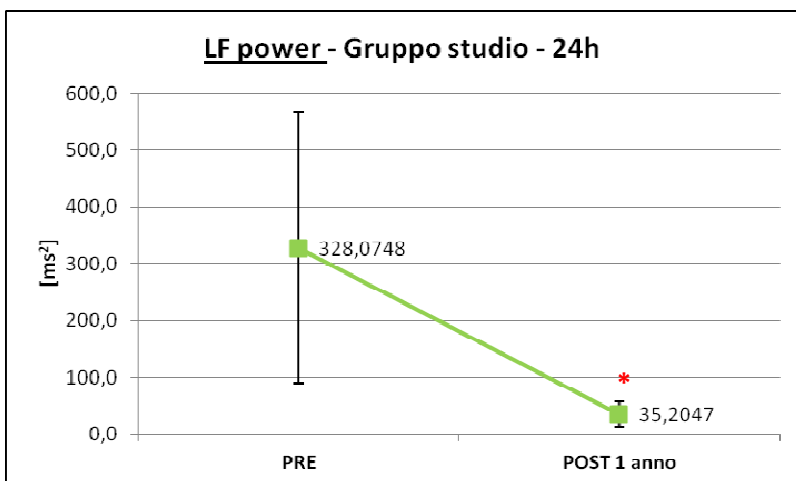


Figura 6.9 – Valor medio e deviazione standard della potenza LF (ms^2) calcolata sulle 24h nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno; * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

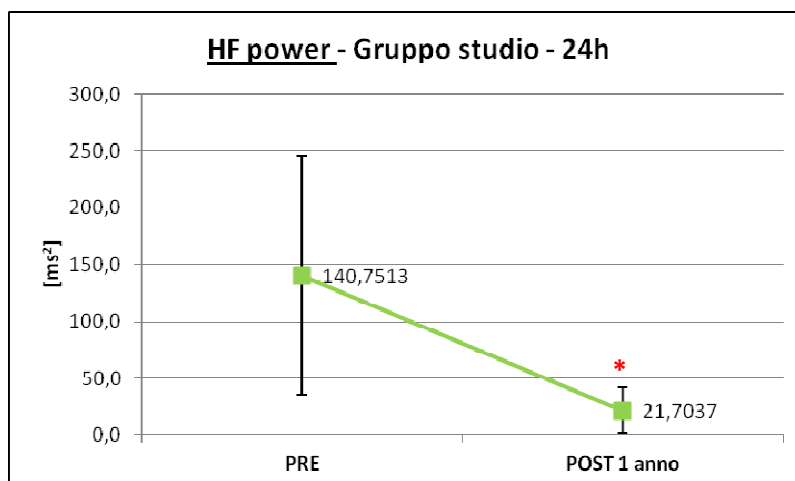


Figura 6.10 – Valor medio e deviazione standard della potenza HF (ms^2) calcolata sulle 24h nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno; * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

Per quanto riguarda, invece, il calcolo delle potenze LF ed HF in u.n. (Tab. 6.4) si nota, a seguito dell'intervento, una leggera diminuzione della componente LF ed un aumento della componente HF. Tale risultato, insieme al trend decrescente che presenta il rapporto LF/HF, sembra indicare nel post-operatorio uno sbilanciamento della bilancia simpato-vagele verso il sistema parasimpatico. Occorre osservare comunque che tali variazioni non sono risultate significative da un punto di vista statistico ($p > 0,05$) anche perché i diversi pazienti presentano andamenti discordanti.

Gruppo studio – 24h							
	VLF [ms ²]	LF [ms ²]	HF [ms ²]	Total [ms ²]	LF [n.u.]	HF [n.u.]	LF/HF
Paziente 1							
PRE	1006,97	183,29	164,68	1479,99	38,75	34,81	1,11
POST 1 anno	62,69	6,05	8,66	80,15	34,64	49,59	0,70
Paziente 2							
PRE	746,96	659,13	124,42	1572,75	79,82	15,07	5,30
POST 1 anno	117,21	14,52	13,99	153,64	39,85	38,40	1,04
Paziente 3							
PRE	522,50	206,82	32,06	775,42	81,77	12,68	6,45
POST 1 anno	273,78	40,90	5,99	325,54	79,01	11,58	6,82
Paziente 4							
PRE	776,48	350,11	327,94	1700,60	37,89	35,49	1,07
POST 1 anno	293,83	63,54	47,99	458,22	38,66	29,19	1,32
Paziente 5							
PRE	549,18	148,79	105,21	868,90	46,54	32,91	1,41
POST 1 anno	149,32	31,93	53,17	259,54	28,97	48,24	0,60
Paziente 6							
PRE	404,69	90,43	25,79	533,40	70,26	20,03	3,51
POST 1 anno	115,89	28,19	8,33	157,59	67,61	19,98	3,38
Paziente 7							
PRE	1111,26	657,95	205,16	2062,43	69,17	21,57	3,21
POST 1 anno	270,74	61,31	13,79	353,22	74,33	16,72	4,45
VALORI MEDI							
PRE	731,1	328,1	140,8	1284,8	60,6	24,7	3,2
	± 260,2	± 239,2	± 105,1	± 562,1	± 19,0	± 9,6	± 2,1
POST 1 anno	* 183,4	* 35,2	* 21,7	* 255,4	51,9	30,5	2,6
	± 93,7	± 21,8	± 20,0	± 133,1	± 20,9	± 15,3	± 2,4

Tabella 6.4- Parametri calcolati nel dominio della frequenza sulle 24h;

* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio

I trend dei vari parametri calcolati sugli spezzoni di segnale relativi al giorno (Fig. 6.11, 6.12, 6.13, 6.14 e Tab. 6.5) e alla notte (Fig. 6.15, 6.16, 6.17, 6.18 e Tab. 6.6) rispecchiano quelli ottenuti per le 24 ore.

Figura 6.11 – Valor medio e deviazione standard della potenza totale (ms^2) calcolata su 3h del giorno nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno;
 * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

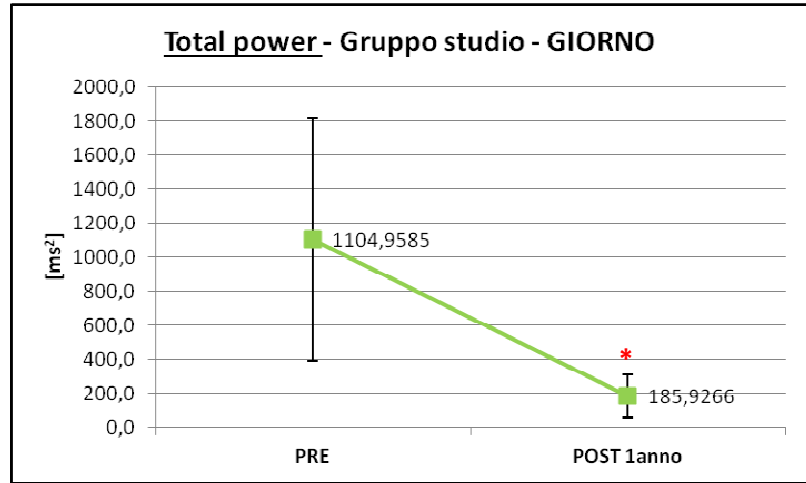


Figura 6.12 – Valor medio e deviazione standard della potenza VLF (ms^2) calcolata su 3h del giorno nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno;
 * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

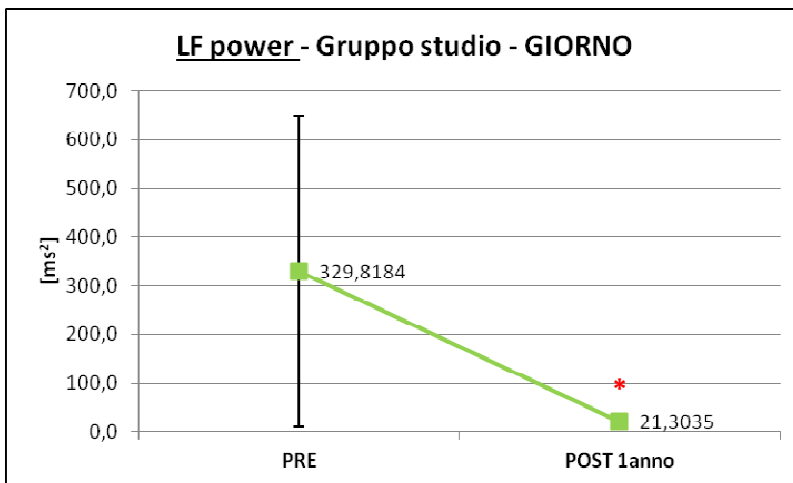
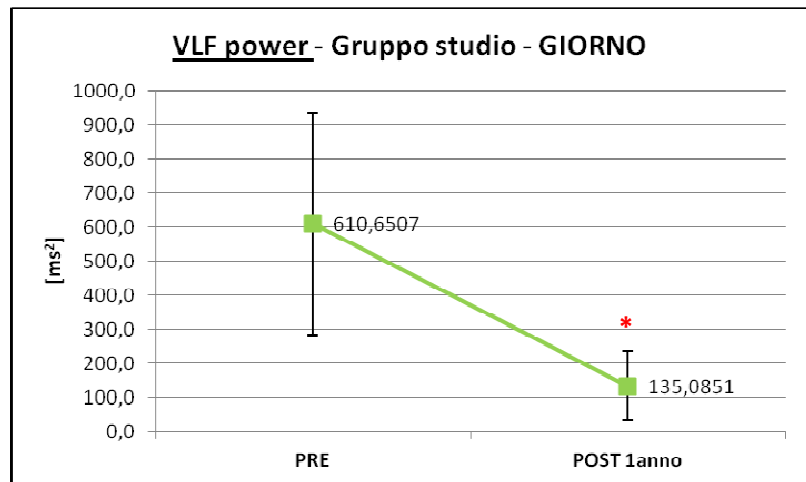


Figura 6.13 – Valor medio e deviazione standard della potenza LF (ms^2) calcolata su 3h del giorno nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno;
 * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

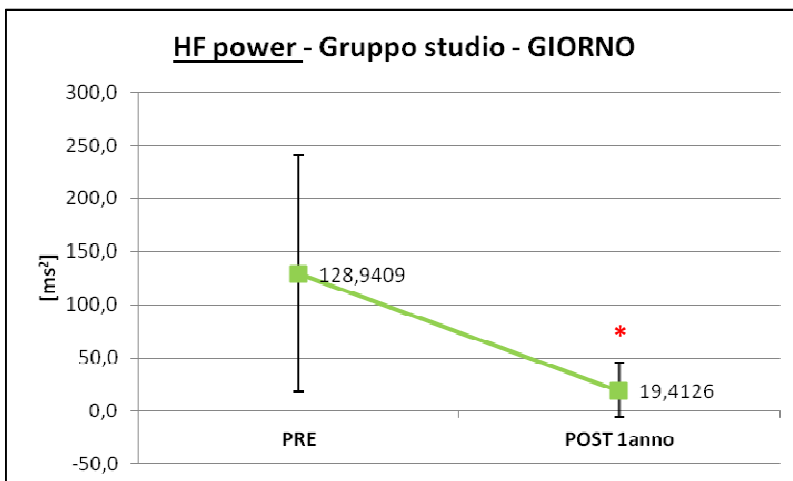


Figura 6.14 – Valor medio e deviazione standard della potenza HF (ms^2) calcolata su 3h del giorno nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno;
 * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

Gruppo studio - GIORNO							
	VLf [ms ²]	LF [ms ²]	HF [ms ²]	Total [ms ²]	LF [n.u.]	HF [n.u.]	LF/HF
Paziente 1							
PRE	979,28	282,95	153,82	1455,37	59,43	32,31	1,84
POST 1 anno	72,61	6,44	5,00	86,33	46,92	36,46	1,29
Paziente 2							
PRE	693,43	540,34	107,73	1373,34	79,47	15,85	5,02
POST 1 anno	141,32	10,45	9,13	166,05	42,27	36,91	1,15
Paziente 3							
PRE	312,01	161,96	15,71	499,15	86,54	8,40	10,31
POST 1 anno	90,04	29,92	3,31	126,34	82,42	9,12	9,03
Paziente 4							
PRE	728,32	238,55	265,98	1298,82	41,81	46,62	0,90
POST 1 anno	349,72	49,07	31,66	449,75	49,05	31,65	1,55
Paziente 5							
PRE	241,30	58,67	54,38	392,95	38,69	35,86	1,08
POST 1 anno	72,71	15,31	73,16	195,04	12,52	59,80	0,21
Paziente 6							
PRE	304,81	71,60	20,94	407,34	69,83	20,42	3,42
POST 1 anno	59,51	10,45	5,65	78,47	55,11	29,79	1,85
Paziente 7							
PRE	1015,40	954,67	284,03	2307,76	73,87	21,98	3,36
POST 1 anno	159,69	27,48	7,97	199,50	69,03	20,02	3,45
VALORI MEDI							
PRE	610,7	329,8	128,9	1105,0	64,2	25,9	3,7
	± 326,5	± 319,8	± 111,0	± 711,8	± 18,4	± 13,1	± 3,3
POST 1 anno	* 135,1	* 21,3	* 19,4	* 185,9	* 51,0	32,0	2,6
	± 101,9	± 15,1	± 25,6	± 126,0	± 22,0	± 15,8	± 3,0

Tabella 6.5- Parametri calcolati nel dominio della frequenza su 3h del giorno;

* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio

Figura 6.15 – Valor medio e deviazione standard della potenza totale (ms^2) calcolata su 3h della notte nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno;
 * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

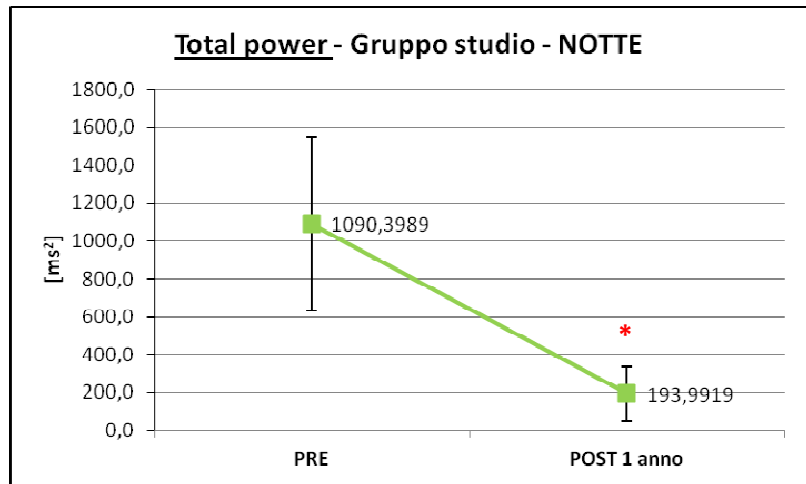


Figura 6.16 – Valor medio e deviazione standard della potenza VLF (ms^2) calcolata su 3h della notte nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno;
 * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

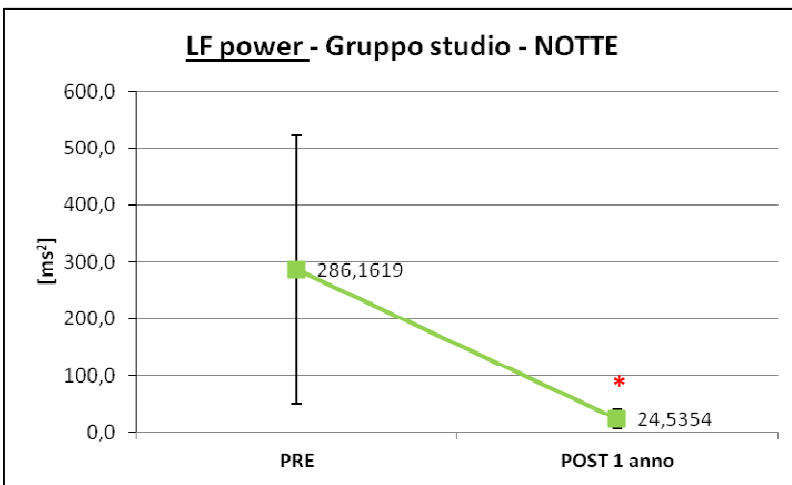
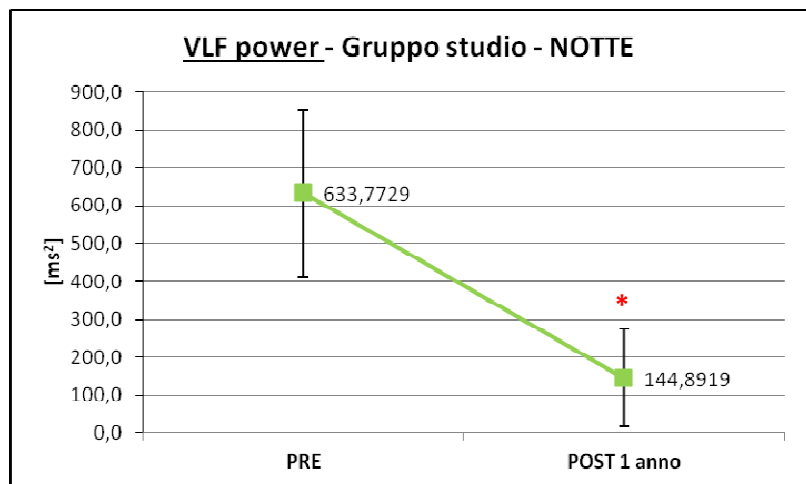


Figura 6.17 – Valor medio e deviazione standard della potenza LF (ms^2) calcolata su 3h della notte nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno;
 * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

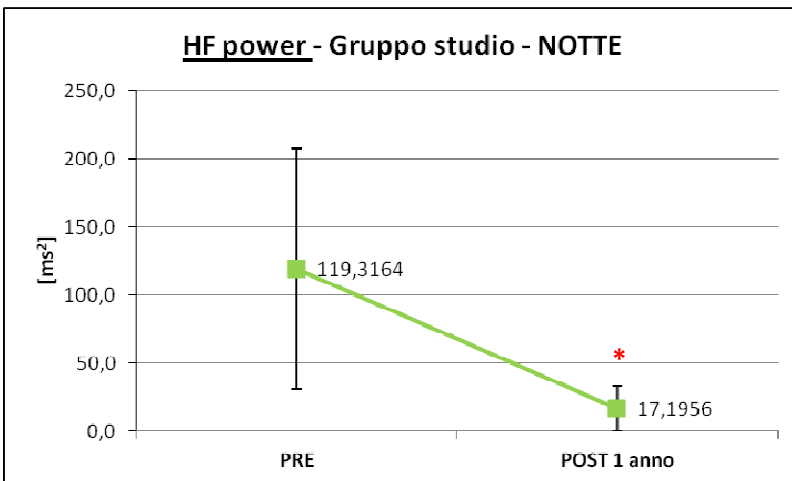


Figura 6.18 – Valor medio e deviazione standard della potenza HF (ms^2) calcolata su 3h della notte nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno;
 * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio

Gruppo studio - NOTTE							
	VLf [ms ²]	LF [ms ²]	HF [ms ²]	Total [ms ²]	LF [n.u.]	HF [n.u.]	LF/HF
Paziente 1							
PRE	443,79	91,30	155,76	740,11	30,81	52,57	0,59
POST 1 anno	47,29	4,61	14,88	70,54	19,80	63,98	0,31
Paziente 2							
PRE	689,09	747,01	107,82	1575,05	84,32	12,17	6,93
POST 1 anno	33,75	12,19	6,71	57,85	50,57	27,82	1,82
Paziente 3							
PRE	439,73	200,17	38,46	687,75	80,71	15,51	5,20
POST 1 anno	420,01	36,75	9,98	471,09	71,94	19,54	3,68
Paziente 4							
PRE	772,70	402,66	287,51	1531,84	53,04	37,87	1,40
POST 1 anno	149,92	55,02	50,38	265,83	47,47	43,46	1,09
Paziente 5							
PRE	769,69	153,45	99,32	1077,48	49,85	32,27	1,55
POST 1 anno	138,47	22,42	25,95	207,17	32,64	37,77	0,86
Paziente 6							
PRE	363,93	80,10	21,02	493,37	61,88	16,24	3,81
POST 1 anno	139,52	23,83	5,38	172,82	71,57	16,15	4,43
Paziente 7							
PRE	957,47	328,45	125,33	1527,20	57,65	22,00	2,62
POST 1 anno	85,30	16,93	7,10	112,65	61,92	25,96	2,38
VALORI MEDI							
PRE	633,8	286,2	119,3	1090,4	59,8	26,9	3,2
	± 220,7	± 235,6	± 87,9	± 458,6	± 18,4	± 14,7	± 2,3
POST 1 anno	* 144,9	* 24,5	* 17,2	* 194,0	50,8	* 33,5	2,1
	± 129,9	± 16,8	± 16,3	± 143,2	± 19,6	± 16,5	± 1,5

Tabella 6.6- Parametri calcolati nel dominio della frequenza su 3h della notte;
* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio

6.1.3 Analisi non lineari

Le analisi non lineari condotte sul segnale relativo alle 24 ore (Tab. 6.7) mostrano una significativa diminuzione ($p < 0,05$) dei parametri SD1 e SD2 del Poincaré plot nel post-operatorio rispetto al pre in tutti i pazienti. Ciò indica una riduzione della variabilità cardiaca a seguito dell'intervento sia sul breve che sul lungo periodo, come riscontrato dalle analisi precedenti. I parametri Cup e Cdown restano, invece, circa invariati ($p > 0,05$).

L'alpha-slope, indice dell'autocorrelazione del segnale alle bassissime frequenze non è risultato avere variazioni significative ($p < 0,05$), ma mostra comunque un trend mediamente crescente indicativo di un aumento della correlazione nel post-operatorio.

I parametri $\alpha-1$ e $\alpha-2$ calcolati mediante l'algoritmo della DFA e relativi all'autosomiglianza del segnale sul breve e sul lungo periodo rispettivamente, presentano trend tra loro discordanti. $\alpha-1$ ha mediamente una lieve diminuzione nel post-operatorio rispetto al pre, aumento comunque non statisticamente significativo ($p > 0,05$), mentre $\alpha-2$ risulta maggiore a seguito dell'operazione ($p < 0,05$) ed indica, quindi, un aumento della correlazione sul lungo periodo.

Infine il calcolo delle entropie, semplice (Fig. 6.19) e approssimata (Fig. 6.20), mostrano un trend decrescente ($p < 0,05$) indice di una maggiore regolarità del segnale dopo l'intervento.

Gruppo studio – 24 h									
	Alpha slope	DFA		Poincaré Plot				ApEn m=2	SampEn m=2
		α-1	α-2	SD1	SD2	Cup	Cdown		
Paziente 1									
PRE	0,95	1,18	1,17	14,92	98,50	0,47	0,53	0,82	0,65
POST 1 anno	1,56	0,84	1,37	4,46	47,00	0,52	0,48	0,30	0,24
Paziente 2									
PRE	1,12	1,47	0,93	10,53	77,05	0,50	0,50	0,83	0,67
POST 1 anno	1,24	0,87	1,31	7,94	50,57	0,46	0,54	0,52	0,38
Paziente 3									
PRE	1,23	1,52	1,05	6,98	72,58	0,50	0,50	0,55	0,44
POST 1 anno	1,12	1,51	1,24	3,73	58,70	0,49	0,51	0,32	0,27
Paziente 4									
PRE	1,34	0,99	0,98	26,97	89,16	0,50	0,50	1,39	1,17
POST 1 anno	1,42	1,15	1,16	9,91	65,18	0,50	0,50	0,95	0,82
Paziente 5									
PRE	1,55	1,15	1,06	14,67	117,24	0,52	0,48	0,54	0,38
POST 1 anno	1,62	0,79	1,20	12,40	75,70	0,52	0,48	0,60	0,43
Paziente 6									
PRE	1,39	1,43	1,08	6,70	57,54	0,54	0,46	0,72	0,64
POST 1 anno	1,44	1,25	1,12	5,31	46,68	0,53	0,47	0,26	0,22
Paziente 7									
PRE	1,32	1,32	1,04	15,41	95,72	0,55	0,45	0,89	0,79
POST 1 anno	1,25	1,36	1,15	6,03	60,88	0,51	0,49	0,48	0,37
VALORI MEDI									
PRE	1,27	1,29	1,04	13,74	86,83	0,51	0,49	0,82	0,68
	± 0,19	± 0,19	± 0,08	± 6,90	± 19,59	± 0,03	± 0,03	± 0,29	± 0,26
POST 1 anno	1,38	1,11	* 1,22	* 7,11	* 57,82	0,50	0,50	* 0,49	* 0,39
	± 0,18	± 0,28	± 0,09	± 3,15	± 10,63	± 0,02	± 0,02	± 0,24	± 0,20

Tabella 6.7- Indici non lineari calcolati sulle 24h; * p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio

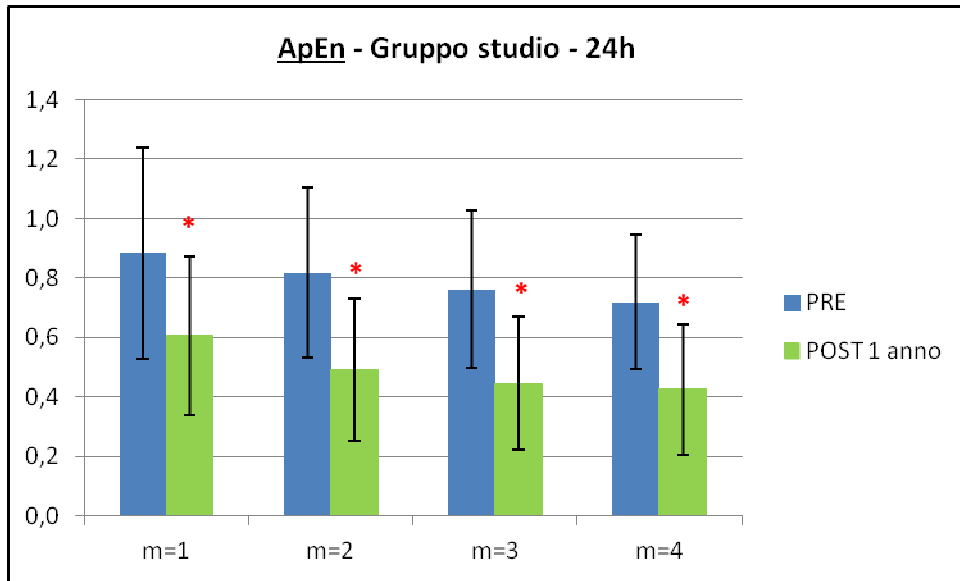


Figura 6.19 – Valori medi e deviazioni standard dell’entropia approssimata calcolata per diversi valori di m sulle 24 h;
 * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio

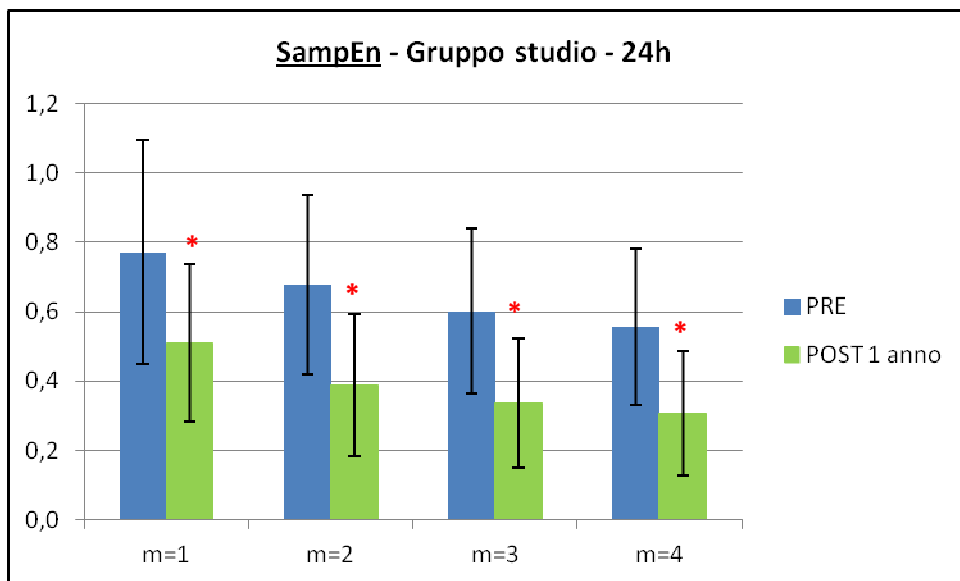


Figura 6.20 – Valori medi e deviazioni standard dell’entropia semplice calcolata per diversi valori di m sulle 24 h;
 * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio

Gli andamenti di tutti i parametri non lineari calcolati su spezzoni di segnale relativi a tre ore del giorno (Tab 6.8, Fig. 6.21 e 6.22) e della notte (Tab. 6.9, Fig.6.23 e 6.24) sono in accordo con quelli mostrati per le 24 ore. Unica eccezione risultano essere gli indici di entropia durante la notte, i vari pazienti presentano, infatti, trend tra loro discordanti e si registra mediamente un lieve aumento nel post-operatorio. Tale variazione non è comunque risultata significativa ($p>0,05$).

Gruppo studio - GIORNO										
	Alpha slope	DFA		Poincaré Plot				ApEn m=2	SampEn m=2	R.I.
		$\alpha-1$	$\alpha-2$	SD1	SD2	Cup	Cdown			
Paziente 1										
PRE	1,11	1,21	1,09	15,13	67,89	0,46	0,54	1,31	1,16	0,54
POST 1 anno	1,50	0,91	1,41	4,07	31,17	0,54	0,46	0,55	0,44	0,76
Paziente 2										
PRE	0,97	1,43	0,92	10,74	52,96	0,51	0,49	1,18	1,05	0,50
POST 1 anno	1,43	0,95	1,43	6,41	39,21	0,44	0,56	0,67	0,46	0,77
Paziente 3										
PRE	1,08	1,60	0,93	5,32	37,98	0,51	0,49	1,00	0,87	0,62
POST 1 anno	1,13	1,47	1,16	3,21	25,85	0,49	0,51	1,51	1,37	0,65
Paziente 4										
PRE	1,26	1,06	1,05	20,22	72,16	0,51	0,49	1,25	1,07	0,52
POST 1 anno	1,37	1,11	1,29	8,70	53,45	0,50	0,50	0,86	0,77	0,65
Paziente 5										
PRE	1,68	1,04	1,11	11,14	54,78	0,51	0,49	0,97	0,74	0,66
POST 1 anno	1,71	0,55	1,31	12,41	62,93	0,53	0,47	0,68	0,51	0,74
Paziente 6										
PRE	1,45	1,43	1,09	5,98	43,56	0,54	0,46	1,11	1,01	0,66
POST 1 anno	1,38	1,07	1,24	4,11	22,96	0,54	0,46	1,49	1,34	0,68
Paziente 7										
PRE	1,06	1,30	0,85	18,41	63,08	0,56	0,44	1,61	1,49	0,41
POST 1 anno	1,26	1,34	1,18	4,62	33,33	0,54	0,46	0,77	0,64	0,71
VALORI MEDI										
PRE	1,23	1,30	1,01	12,42	56,06	0,51	0,49	1,20	1,06	0,56
	$\pm 0,25$	$\pm 0,21$	$\pm 0,10$	$\pm 5,78$	$\pm 12,54$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,22$	$\pm 0,24$	$\pm 0,09$
POST 1 anno	* 1,40	* 1,06	* 1,29	* 6,22	* 38,41	0,51	0,49	0,93	0,79	* 0,71
	$\pm 0,18$	$\pm 0,30$	$\pm 0,10$	$\pm 3,30$	$\pm 14,73$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,40$	$\pm 0,40$	$\pm 0,05$

Tabella 6.8 - Indici non lineari calcolati su 3h del giorno; * $p<0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio

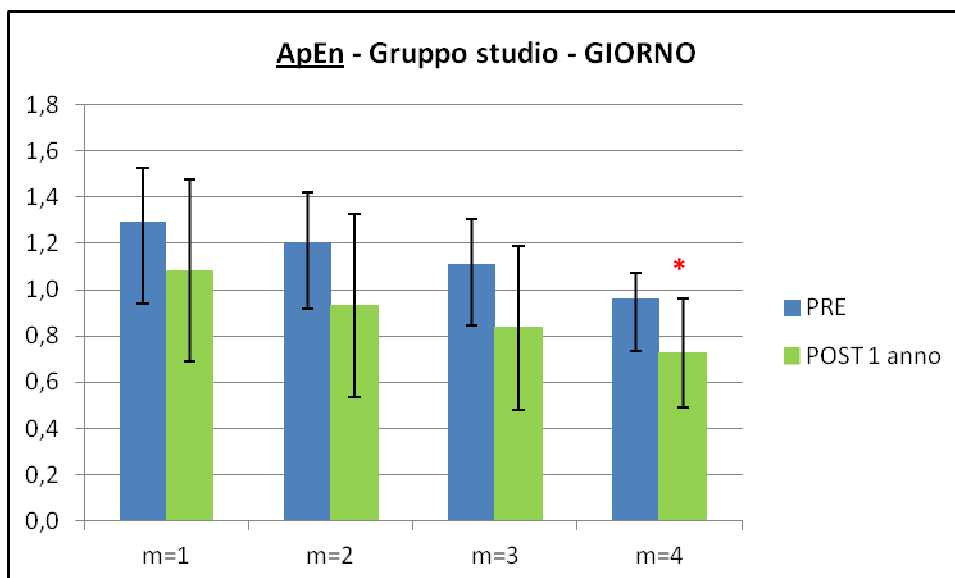


Figura 6.21 – Valori medi e deviazioni standard dell’entropia approssimata calcolata per diversi valori di m su 3h del giorno;
 * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio

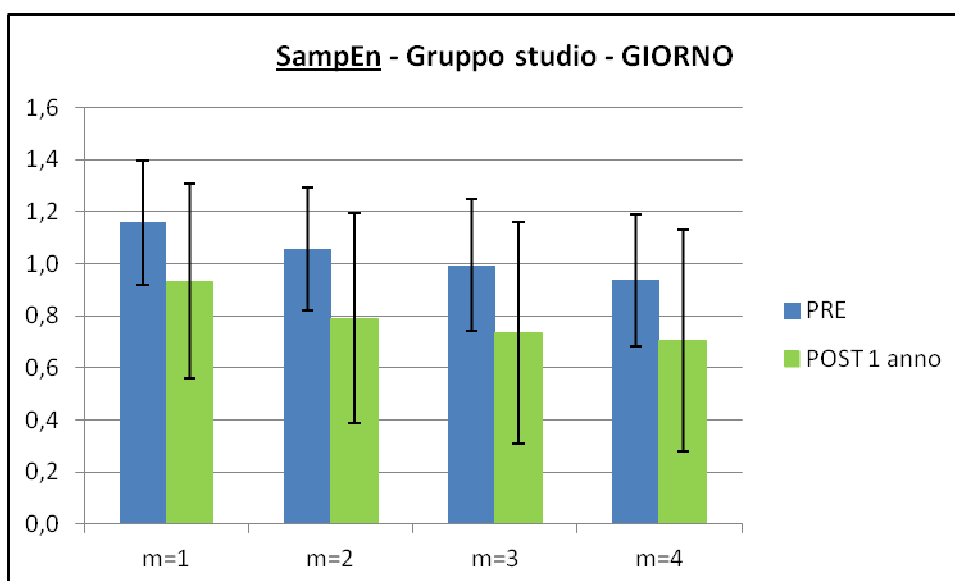


Figura 6.22 – Valori medi e deviazioni standard dell’entropia semplice calcolata per diversi valori di m su 3h del giorno;
 * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio

Gruppo studio - NOTTE										
	Alpha slope	DFA		Poincaré Plot				ApEn m=2	SampEn m=2	R.I.
		$\alpha-1$	$\alpha-2$	SD1	SD2	Cup	Cdown			
Paziente 1										
PRE	0,48	0,94	1,13	12,19	52,42	0,47	0,53	1,13	0,99	0,61
POST 1 anno	1,01	0,75	1,25	4,69	16,67	0,51	0,49	1,78	1,67	0,53
Paziente 2										
PRE	0,83	1,50	0,77	12,12	58,33	0,50	0,50	1,28	1,19	0,48
POST 1 anno	0,58	0,91	1,00	5,20	14,30	0,53	0,47	1,77	1,63	0,45
Paziente 3										
PRE	1,22	1,49	1,05	7,20	56,29	0,50	0,50	0,83	0,75	0,64
POST 1 anno	0,97	1,57	1,19	4,52	54,66	0,52	0,48	0,44	0,40	0,75
Paziente 4										
PRE	1,16	1,21	0,79	22,26	60,85	0,52	0,48	1,57	1,36	0,37
POST 1 anno	0,95	1,13	0,90	8,45	27,80	0,53	0,47	1,34	1,26	0,49
Paziente 5										
PRE	0,55	1,28	0,97	14,42	52,77	0,52	0,48	1,03	0,82	0,49
POST 1 anno	1,39	1,08	1,09	7,82	40,83	0,53	0,47	0,89	0,62	0,71
Paziente 6										
PRE	1,15	1,50	1,00	6,27	48,04	0,54	0,46	0,65	0,51	0,64
POST 1 anno	1,16	1,60	0,87	4,00	25,22	0,52	0,48	1,43	1,25	0,65
Paziente 7										
PRE	1,38	1,25	1,11	13,53	103,60	0,49	0,51	0,80	0,75	0,70
POST 1 anno	1,51	1,12	1,08	5,77	27,92	0,47	0,53	0,65	0,51	0,71
VALORI MEDI										
PRE	0,97	1,31	0,97	12,57	61,76	0,50	0,50	1,04	0,91	0,56
	$\pm 0,35$	$\pm 0,21$	$\pm 0,15$	$\pm 5,28$	$\pm 18,92$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,32$	$\pm 0,29$	$\pm 0,12$
POST 1 anno	1,08	1,17	1,05	* 5,78	* 29,63	0,51	0,49	1,18	1,05	0,61
	$\pm 0,31$	$\pm 0,32$	$\pm 0,14$	$\pm 1,71$	$\pm 14,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,54$	$\pm 0,53$	$\pm 0,12$

Tabella 6.9 - Indici non lineari calcolati su 3h della notte; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio

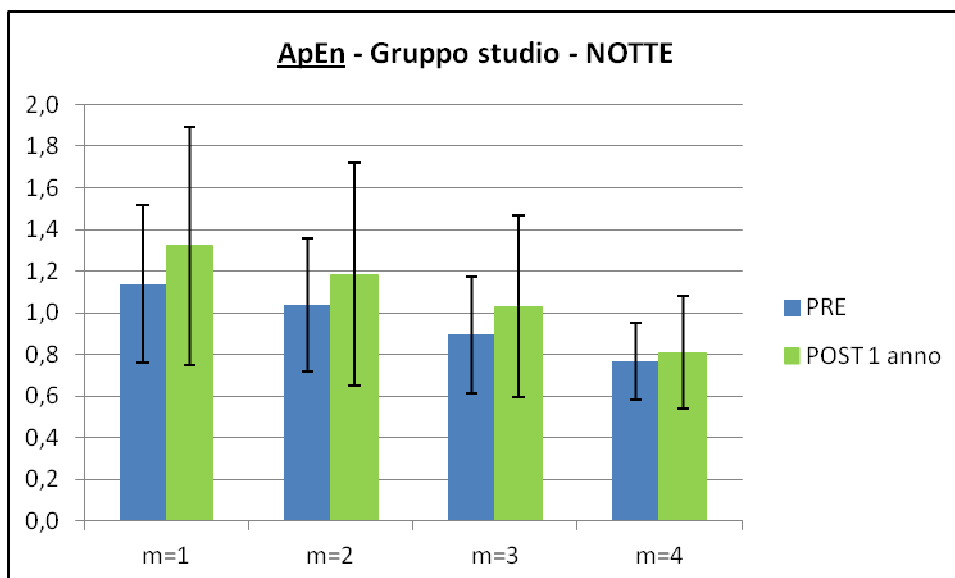


Figura 6.23 – Valori medi e deviazioni standard dell’entropia approssimata calcolata per diversi valori di m su 3h della notte;
 * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio

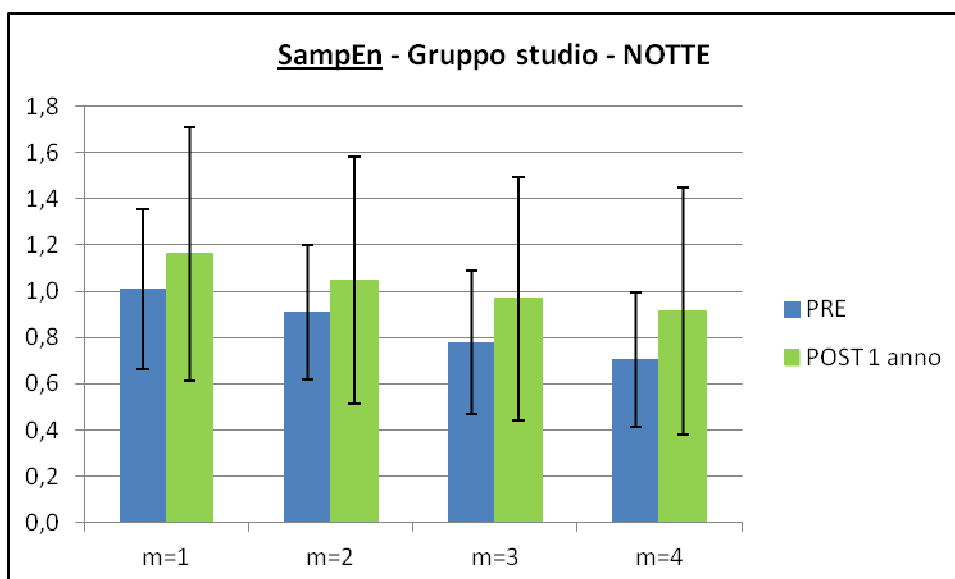


Figura 6.24 – Valori medi e deviazioni standard dell’entropia semplice calcolata per diversi valori di m su 3h della notte;
 * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio

6.2 GRUPPO DI CONTROLLO

6.2.1 Analisi nel dominio del tempo

Le analisi effettuate nel dominio del tempo indicano una diminuzione della variabilità cardiaca a seguito dell'intervento.

Tutti gli indici di variabilità calcolati sulle 24h (Tab. 6.10, Fig. 6.25 e 6.26) mostrano un trend decrescente con una forte riduzione dei parametri tra il pre-operatorio e il post-operatorio a sei mesi. Nonostante ciò tali differenze non sono risultate statisticamente significative ($p > 0,05$) probabilmente per il numero ridotto di pazienti a cui si è potuto applicare il test. Occorre, infatti, notare che il confronto tra pre-operatorio e post-operatorio a sei mesi è stato possibile nelle 24 ore solamente tra quattro pazienti. Risultano, invece, maggiormente significative le differenze tra pre-operatorio e post-operatorio ad un anno in cui si sono potuti considerare cinque soggetti, nonostante non si siano riscontrate grosse variazioni tra i valori degli indici a sei mesi e ad un anno dall'intervento.

In tutti i pazienti si è, inoltre, evidenziato un aumento della frequenza cardiaca media a seguito dell'operazione.

Si può notare, infine, che risultano maggiormente significative ($p < 0,05$) le differenze pre-post intervento di tutti quei parametri (SDNN index, RMSSD e pNNx) legati alle variazioni sul breve periodo e quindi alle alte frequenze (banda HF).

Gruppo di controllo – 24h								
	MEDIA [ms]	SDNN [ms]	SDANN [ms]	SDNNi [ms]	pNN20 [%]	pNN50 [%]	pNN80 [%]	RMSSD [ms]
Paziente 1								
PRE	924,08	165,60	143,71	65,18	53,13	29,68	19,49	70,98
POST 6 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-
POST 1 anno	769,67	88,34	82,96	29,39	18,46	6,08	3,71	32,63
Paziente 2								
PRE	1064,84	178,55	162,36	65,40	51,00	15,19	3,48	37,98
POST 6 mesi	993,57	138,30	127,36	57,44	42,25	8,26	1,81	31,82
POST 1 anno	862,83	146,54	143,01	52,88	18,66	2,35	0,77	21,92
Paziente 3								
PRE	859,38	100,47	80,81	56,05	42,17	8,04	1,30	30,46
POST 6 mesi	808,04	98,17	79,60	46,75	21,38	1,87	0,30	20,14
POST 1 anno	833,09	103,55	91,85	44,47	24,70	2,72	0,62	22,73
Paziente 4								
PRE	-	-	-	-	-	-	-	-
POST 6 mesi	683,49	75,28	66,58	31,71	7,24	0,49	0,10	13,28
POST 1 anno	690,43	87,66	79,61	27,57	4,34	0,25	0,05	11,25
Paziente 5								
PRE	861,98	115,80	104,57	48,09	31,54	4,37	0,57	25,35
POST 6 mesi	749,03	90,19	83,80	32,64	7,06	2,09	1,22	19,02
POST 1 anno	683,24	92,14	85,06	29,96	4,50	0,16	0,05	11,40
Paziente 6								
PRE	933,28	121,06	107,02	50,29	23,91	1,95	0,31	21,01
POST 6 mesi	747,62	89,95	76,27	41,73	9,76	0,39	0,11	14,64
POST 1 anno	717,75	77,97	66,73	32,93	8,90	0,73	0,10	14,25
VALORI MEDI								
PRE	928,7	136,3	119,7	57,0	40,3	11,8	5,0	37,2
	± 83,4	± 33,8	± 32,8	± 8,1	± 12,5	± 11,2	± 8,2	± 19,9
POST 6 mesi	796,4	98,4	86,7	42,1	17,5	2,6	0,7	19,8
	± 118,7	± 23,8	± 23,6	± 10,7	± 15,0	± 3,2	± 0,8	± 7,3
POST 1 anno	* 759,5	99,4	91,5	* 36,2	* 13,3	2,1	* 0,9	* 19,0
	± 75,5	± 24,5	± 26,5	± 10,2	± 8,5	± 2,3	± 1,4	± 8,3

Tabella 6.10- Indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati sulle 24h;

* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio, * p<0,05 nel confronto con i valori del post a sei mesi

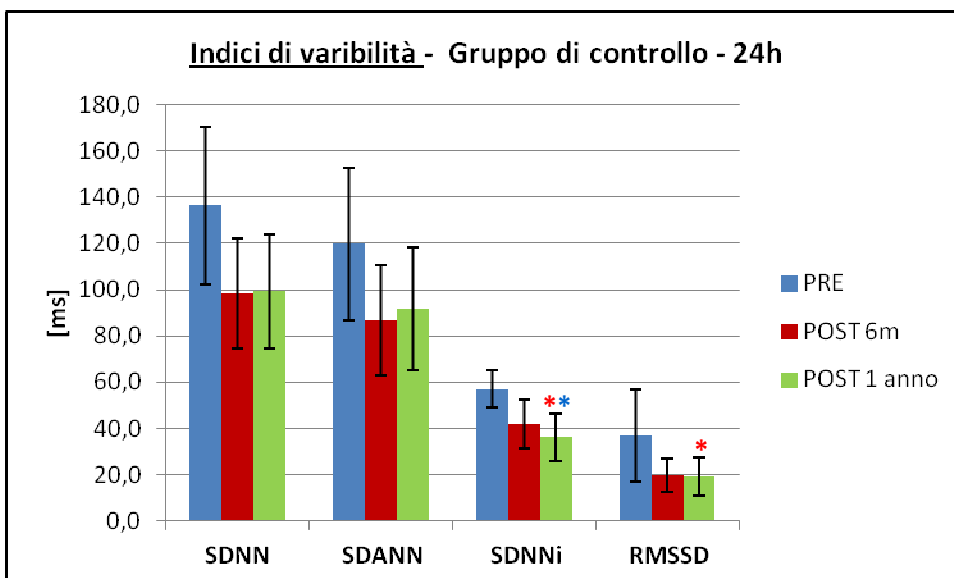


Figura 6.25 – Valori medi e deviazioni standard relativi ai maggiori indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati sulle 24h; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio, * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del post a sei mesi

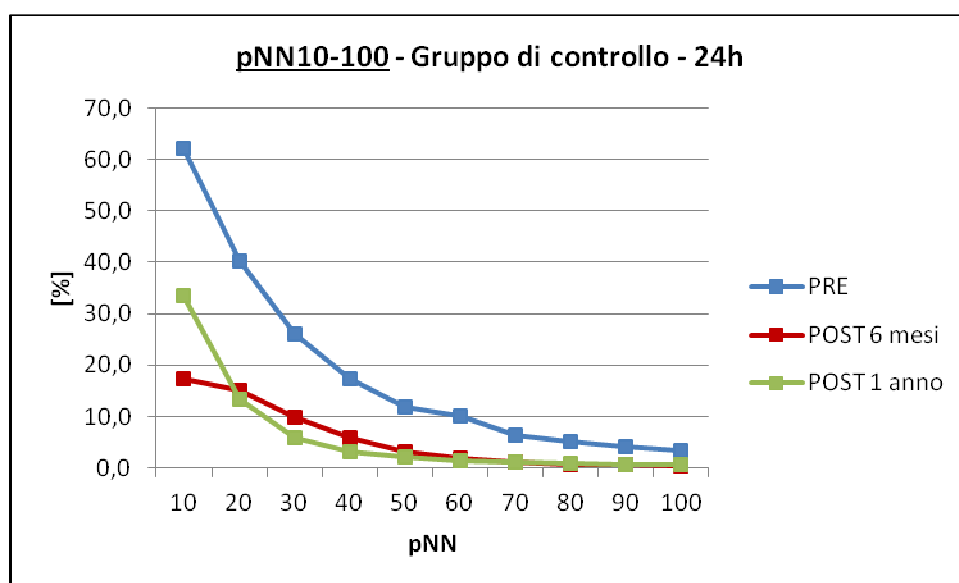


Figura 6.26 – Valori medi degli indici pNN da 10 a 100 calcolati sulle 24h. È da evidenziare che tutti i 10 valori relativi al post-operatorio ad un anno, sono risultati statisticamente differenti ($p < 0,05$) rispetto a quelli calcolati nel pre-operatorio.

Le analisi effettuate sugli spezzoni di segnale relativi al giorno (Tab. 6.11, Fig. 6.27 e 6.28) e alla notte (Tab. 6.12, Fig. 6.29 e 6.30) hanno mostrato risultati in linea con quelli ottenuti per le 24 ore, con una minor significatività delle variazioni durante la notte..

Gruppo di controllo - GIORNO								
	MEDIA [ms]	SDNN [ms]	SDANN [ms]	SDNNi [ms]	pNN20 [%]	pNN50 [%]	pNN80 [%]	RMSSD [ms]
Paziente 1								
PRE	743,97	123,72	124,38	42,68	31,85	13,44	7,09	40,17
POST 6 mesi	705,05	40,21	33,76	20,40	24,49	3,66	0,86	22,95
POST 1 anno	684,26	38,50	32,76	19,45	7,23	0,85	0,25	13,85
Paziente 2								
PRE	1117,69	85,26	52,23	64,09	56,84	20,04	4,68	41,87
POST 6 mesi	921,76	60,71	41,01	43,58	40,07	5,31	0,55	27,28
POST 1 anno	788,01	69,13	45,35	49,56	13,11	0,78	0,14	16,33
Paziente 3								
PRE	798,85	80,81	46,80	59,28	34,08	4,58	0,44	25,34
POST 6 mesi	824,24	54,72	25,50	47,78	19,80	1,22	0,09	18,48
POST 1 anno	751,56	57,89	37,27	43,37	22,52	2,24	0,57	21,21
Paziente 4								
PRE	857,74	54,57	39,19	33,45	21,42	2,57	1,20	24,43
POST 6 mesi	651,89	41,28	27,05	30,32	7,41	0,30	0,05	12,98
POST 1 anno	663,58	30,67	18,80	23,31	2,10	0,10	0,01	9,68
Paziente 5								
PRE	783,89	54,66	33,48	42,35	46,11	8,97	0,55	30,83
POST 6 mesi	703,97	52,66	35,45	37,91	7,18	0,85	0,24	13,99
POST 1 anno	673,76	48,69	34,78	32,80	7,05	0,15	0,02	12,47
Paziente 6								
PRE	889,28	62,59	33,95	51,65	27,58	2,51	0,24	21,93
POST 6 mesi	684,29	61,19	44,94	39,93	10,00	0,21	0,03	13,89
POST 1 anno	720,43	40,40	26,25	29,61	5,97	0,03	0,00	11,58
VALORI MEDI								
PRE	865,2	76,9	55,0	48,9	36,3	8,7	2,4	30,8
	± 134,2	± 26,4	± 34,8	± 11,5	± 13,0	± 7,0	± 2,8	± 8,5
POST 6 mesi	* 748,5	* 51,8	34,6	* 36,7	* 18,2	* 1,9	* 0,3	* 18,3
	± 103,0	± 9,2	± 7,6	± 9,9	± 12,8	± 2,1	± 0,3	± 5,8
POST 1 anno	* 713,6	* 47,5	* 32,5	* 33,0	** 9,7	* 0,7	* 0,2	* 14,2
	± 48,9	± 14,1	± 9,2	± 11,6	± 7,2	± 0,8	± 0,2	± 4,1

Tabella 6.11- Indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati su 3h del giorno;

* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio, * p<0,05 nel confronto con i valori del post a sei mesi

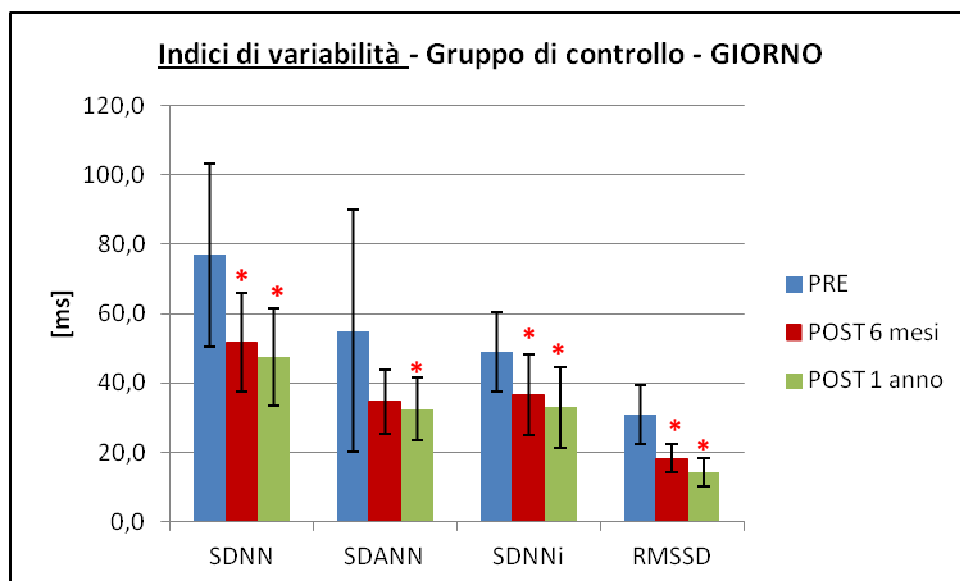


Figura 6.27 – Valori medi e deviazioni standard relativi ai maggiori indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati su 3h del giorno; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio, * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del post a sei mesi

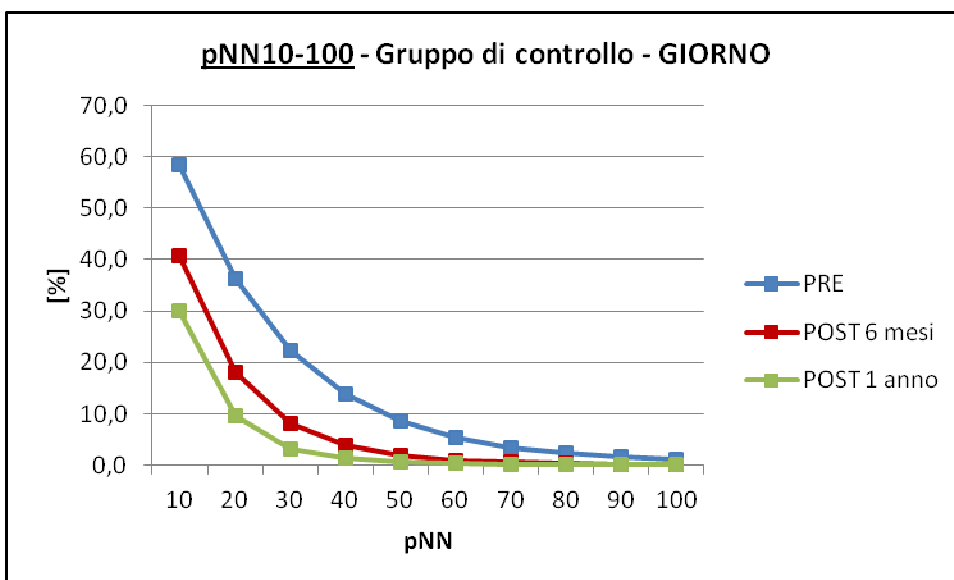


Figura 6.28 – Valori medi degli indici pNN da 10 a 100 calcolati su 3h del giorno. È da evidenziare che tutti i 10 valori relativi al post-operatorio a sei mesi e ad un anno, sono risultati statisticamente differenti ($p < 0,05$) rispetto a quelli calcolati nel pre-operatorio.

Gruppo di controllo – NOTTE								
	MEDIA [ms]	SDNN [ms]	SDANN [ms]	SDNNi [ms]	pNN20 [%]	pNN50 [%]	pNN80 [%]	RMSSD [ms]
Paziente 1								
PRE	1096,38	78,87	49,38	58,85	62,56	34,25	18,62	64,47
POST 6 mesi	749,90	32,79	23,13	21,67	33,56	3,28	0,81	25,09
POST 1 anno	826,56	57,77	49,17	29,36	25,05	5,99	1,67	25,88
Paziente 2								
PRE	1299,20	47,93	19,98	40,55	58,30	17,75	3,10	39,33
POST 6 mesi	1131,69	88,89	73,82	43,85	37,09	5,89	1,10	28,24
POST 1 anno	1066,60	58,37	29,83	47,57	38,57	5,96	1,36	28,84
Paziente 3								
PRE	906,86	37,62	15,03	34,24	41,33	4,08	0,12	26,47
POST 6 mesi	843,57	45,72	32,26	30,02	12,31	0,27	0,07	15,33
POST 1 anno	962,34	63,37	52,91	35,60	26,21	2,61	0,32	21,94
Paziente 4								
PRE	978,51	47,55	25,29	38,02	28,83	1,77	0,22	22,00
POST 6 mesi	711,53	33,68	23,87	22,79	2,33	0,04	0,00	9,45
POST 1 anno	797,14	42,75	31,46	27,59	3,73	0,20	0,01	10,79
Paziente 5								
PRE	980,29	78,90	58,94	44,17	31,70	3,01	0,36	24,28
POST 6 mesi	871,15	47,88	40,82	21,93	1,52	0,23	0,08	9,78
POST 1 anno	691,49	27,64	22,77	14,72	0,56	0,01	0,00	7,55
Paziente 6								
PRE	1060,67	42,31	21,27	32,65	18,68	0,92	0,20	18,24
POST 6 mesi	811,53	75,27	57,28	39,93	12,20	0,47	0,02	14,99
POST 1 anno	776,63	42,15	28,58	29,00	11,16	0,55	0,06	14,91
VALORI MEDI								
PRE	1053,7	55,5	31,6	41,4	40,2	10,3	3,8	32,5
	± 137,7	± 18,5	± 18,0	± 9,5	± 17,3	± 13,3	± 7,4	± 17,2
POST 6 mesi	853,2	54,0	41,9	30,0	* 16,5	* 1,7	* 0,3	* 17,1
	± 148,6	± 23,0	± 20,1	± 9,8	± 15,3	± 2,4	± 0,5	± 7,8
POST 1 anno	853,5	48,7	35,8	30,6	* 17,5	* 2,6	0,6	* 18,3
	± 136,6	± 13,5	± 12,2	± 10,8	± 14,8	± 2,8	± 0,7	± 8,5

Tabella 6.12- Indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati su 3h della notte;

* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio, * p<0,05 nel confronto con i valori del post a sei mesi

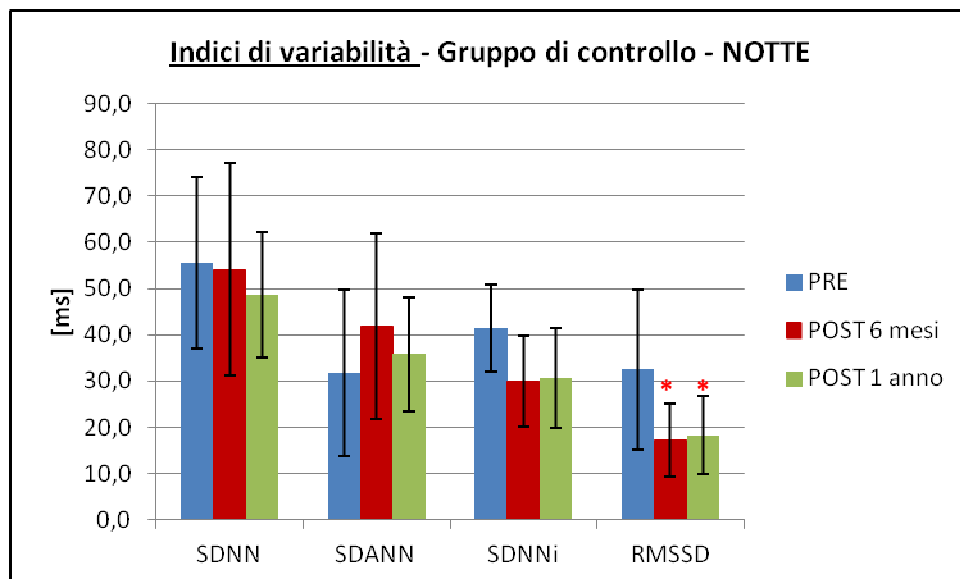


Figura 6.29 – Valori medi e deviazioni standard dei maggiori indici di variabilità cardiaca nel dominio del tempo calcolati su 3h della notte; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio, * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del post a sei mesi

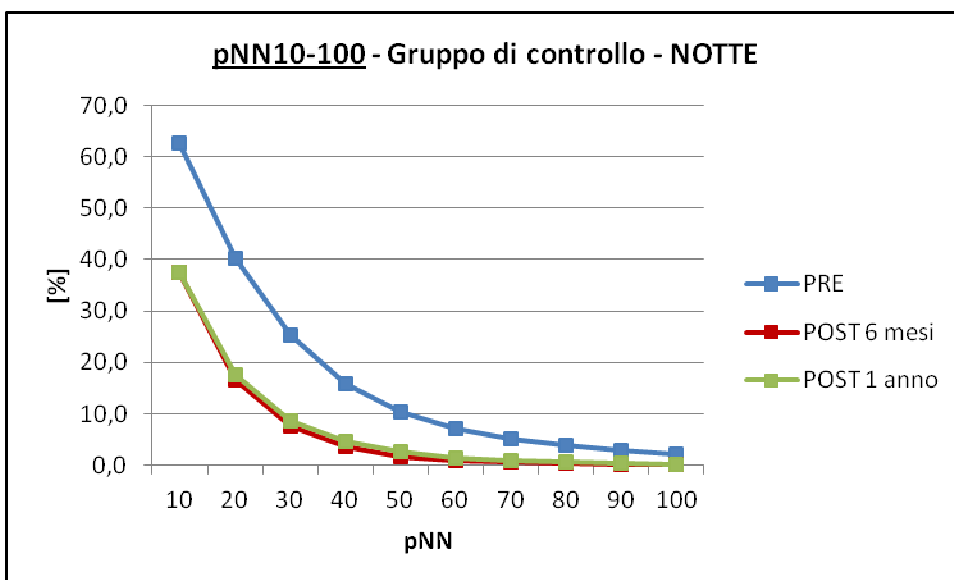


Figura 6.30 – Valori medi degli indici pNN da 10 a 100 calcolati su 3h della notte. È da evidenziare che tutti i 10 valori relativi al post-operatorio a sei mesi sono risultati statisticamente differenti ($p < 0,05$) rispetto a quelli calcolati nel pre-operatorio. Lo stesso vale per quelli del post-operatorio ad un anno, ad eccezione di pNN80.

6.2.2 Analisi nel dominio della frequenza

L'analisi in frequenza ha confermato una complessiva riduzione della variabilità cardiaca. La potenza totale e le componenti VLF, LF e HF calcolate sulle 24 ore presentano, infatti, un trend nettamente decrescente (Tab. 6.13, Fig. 6.31, 6.32, 6.33, 6.34), con differenze significative sia tra pre e post-operatorio ad un anno che tra post a sei mesi e post ad un anno ($p < 0,05$). Come già evidenziato nel paragrafo precedente l'assenza di significatività statistica nel confronto tra i valori del pre-operatorio e del post-operatorio a sei mesi ($p > 0,05$) sembrerebbe dovuto alla ridotta numerosità dei pazienti considerati.

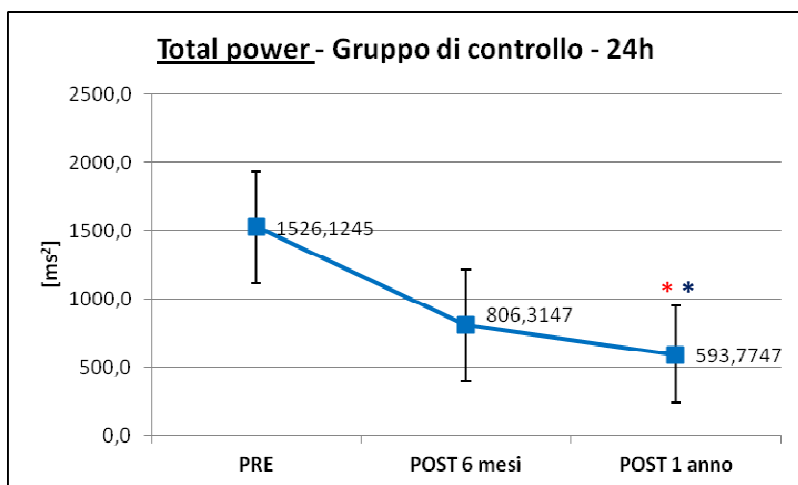
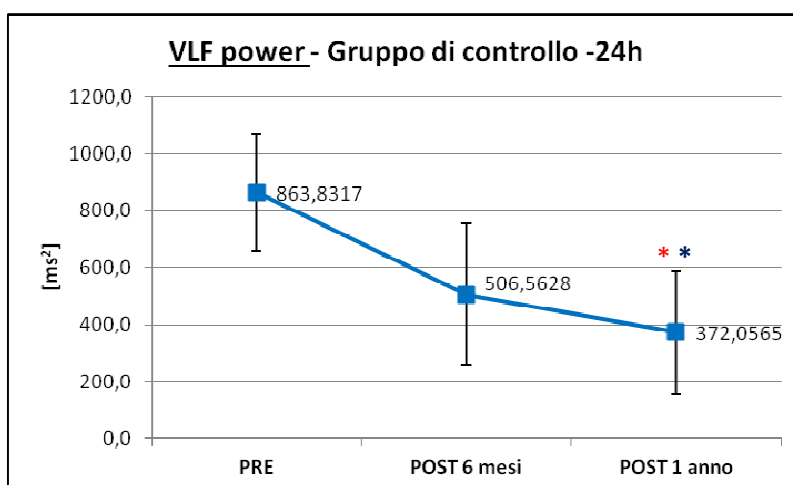


Figura 6.31 – Valor medio e deviazione standard della potenza totale (ms^2) calcolata sulle 24h nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi

Figura 6.32 – Valor medio e deviazione standard della potenza VLF (ms^2) calcolata sulle 24h nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p < 0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi



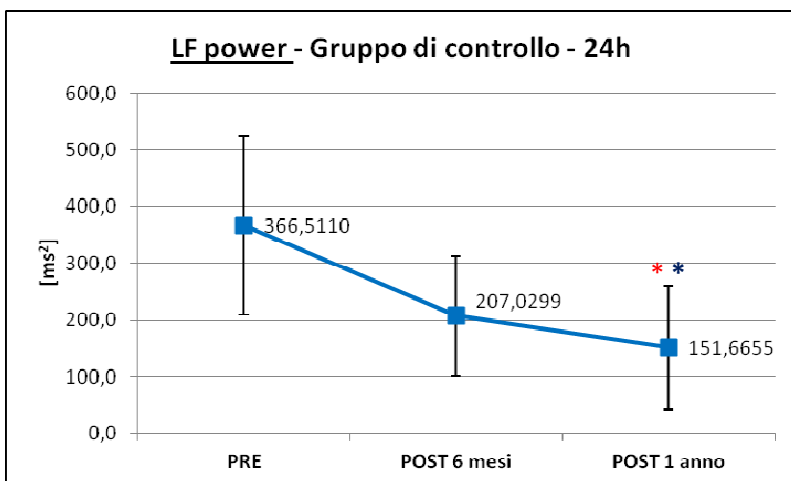
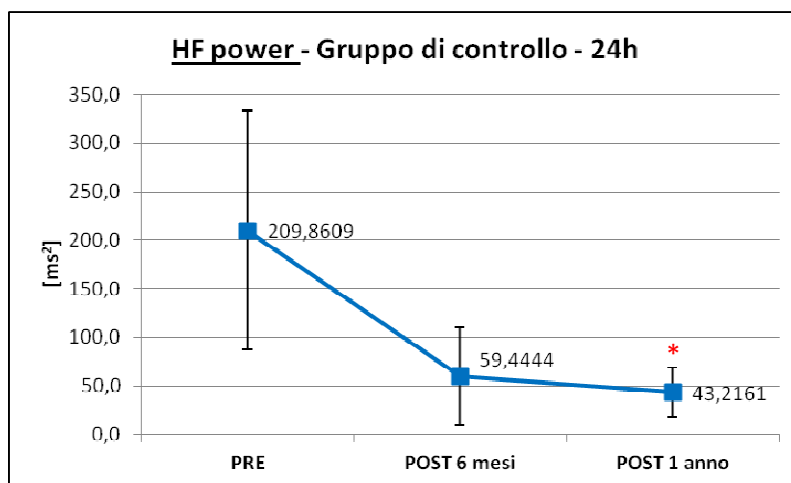


Figura 6.33 – Valor medio e deviazione standard della potenza LF (ms^2) calcolata sulle 24h nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p<0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p<0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi

Figura 6.34 – Valor medio e deviazione standard della potenza HF (ms^2) calcolata sulle 24h nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p<0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p<0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi



Per quanto riguarda il calcolo delle componenti spettrali in unità normalizzate (n.u.) si può notare un aumento della componente LF e una diminuzione della componente HF nel post-operatorio rispetto al pre (Tab. 6.13). Variazioni che non sono risultate significative ($p>0,05$), sulle 24 ore, ma che sono in accordo con quanto mostrato dall'analisi nel dominio del tempo in cui vi era una marcata diminuzione dei parametri legati alla alte frequenze. Sempre in accordo con i risultati ottenuti dalle analisi precedenti si può notare, infine, un aumento del rapporto LF/HF, anch'esso comunque non significativo sulle 24h ($p>0,05$).

24 – Gruppo di controllo							
	VLF [ms²]	LF [ms²]	HF [ms²]	Total [ms²]	LF [n.u.]	HF [n.u.]	LF/HF
Paziente 1							
PRE	1065,23	216,08	353,25	1844,34	27,73	45,34	0,61
POST 6 mesi	-	-	-	-	-	-	-
POST 1 anno	176,55	35,27	54,13	292,69	30,36	46,61	0,65
Paziente 2							
PRE	1088,42	476,54	277,18	1983,84	53,22	30,96	1,72
POST 6 mesi	848,82	301,81	145,85	1402,91	54,47	26,32	2,07
POST 1 anno	727,96	264,73	69,48	1146,85	63,20	16,59	3,81
Paziente 3							
PRE	694,97	542,68	255,64	1526,84	65,24	30,73	2,12
POST 6 mesi	572,16	319,50	57,76	970,20	80,27	14,50	5,53
POST 1 anno	535,12	298,70	72,79	932,41	75,18	18,32	4,10
Paziente 4							
PRE	-	-	-	-	-	-	-
POST 6 mesi	245,00	166,08	42,71	463,45	76,03	19,55	3,89
POST 1 anno	233,74	123,46	27,90	392,56	77,74	17,57	4,43
Paziente 5							
PRE	644,60	188,24	97,16	956,30	60,39	31,17	1,94
POST 6 mesi	279,10	61,66	31,17	387,25	57,01	28,82	1,98
POST 1 anno	255,80	54,76	10,80	327,38	76,51	15,09	5,07
Paziente 6							
PRE	825,94	409,01	66,08	1319,31	82,90	13,39	6,19
POST 6 mesi	587,74	186,10	19,73	807,75	84,58	8,97	9,43
POST 1 anno	303,17	133,07	24,19	470,75	79,41	14,43	5,50
VALORI MEDI							
PRE	863,8	366,5	209,9	1526,1	57,9	30,3	2,5
	± 205,6	± 157,6	± 123,0	± 411,8	± 20,1	± 11,3	± 2,1
POST 6 mesi	506,6	207,0	59,4	806,3	70,5	19,6	4,6
	± 249,1	± 105,9	± 50,3	± 411,1	± 13,8	± 8,2	± 3,1
POST 1 anno	**372,1	**151,7	* 43,2	**593,8	67,1	21,4	3,9
	± 213,9	± 108,2	± 25,8	± 357,2	± 18,9	± 12,4	± 1,7

Tabella 6.13- Parametri calcolati nel dominio della frequenza sulle 24h;

* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio, * p<0,05 nel confronto con i valori del post a sei mesi

I parametri calcolati su spezzoni di tre ore del giorno (Tab. 6.14, Fig. 6.35, 6.36, 6.37, 6.38) e della notte (Tab. 6.15, Fig. 6.39, 6.40, 6.41, 6.42) presentano andamenti simili a quelli relativi alle 24 ore. Sono però da segnalare delle variazioni tra pre e post-operatorio

minori durante la notte, in cui si registra anche un andamento lievemente crescente delle diverse componenti spettrali tra post-operatorio a sei mesi ed a un anno.

GIORNO – Gruppo di controllo							
	VLf [ms ²]	LF [ms ²]	HF [ms ²]	Total [ms ²]	LF [n.u.]	HF [n.u.]	LF/HF
Paziente 1							
PRE	556,19	106,08	72,37	790,64	45,25	30,87	1,47
POST 6 mesi	42,10	20,17	55,23	133,58	22,05	60,37	0,37
POST 1 anno	84,76	9,69	12,69	115,67	31,34	41,07	0,76
Paziente 2							
PRE	957,66	421,21	247,09	1699,42	56,78	33,31	1,70
POST 6 mesi	481,35	151,33	75,94	782,99	50,17	25,18	1,99
POST 1 anno	630,60	333,81	37,70	1017,38	86,31	9,75	8,85
Paziente 3							
PRE	769,27	554,14	100,41	1450,34	81,36	14,74	5,52
POST 6 mesi	611,69	323,80	50,96	1003,25	82,69	13,01	6,35
POST 1 anno	463,27	213,39	36,42	734,41	78,70	13,43	5,86
Paziente 4							
PRE	277,53	78,02	81,21	457,83	43,27	45,04	0,96
POST 6 mesi	154,11	156,08	29,58	347,00	80,92	15,33	5,28
POST 1 anno	126,05	74,97	19,24	224,99	75,77	19,45	3,90
Paziente 5							
PRE	441,71	174,85	73,04	730,03	60,64	25,33	2,39
POST 6 mesi	441,67	100,74	20,45	542,74	76,86	15,60	4,93
POST 1 anno	300,35	102,27	14,90	425,80	81,52	11,88	6,86
Paziente 6							
PRE	655,58	426,09	56,95	1155,10	85,30	11,40	7,48
POST 6 mesi	402,52	202,60	11,82	631,08	88,64	5,17	17,14
POST 1 anno	218,58	107,31	7,64	341,82	87,07	6,20	14,04
VALORI MEDI							
PRE	609,7	293,4	105,2	1047,2	62,1	26,8	3,3
	± 240,9	± 198,7	± 71,0	± 471,9	± 17,8	± 12,5	± 2,6
POST 6 mesi	* 355,6	* 159,1	* 40,7	* 573,4	66,9	22,4	6,0
	± 214,4	± 101,8	± 24,2	± 309,1	± 25,7	± 19,7	± 5,9
POST 1 anno	* 303,9	* 140,2	** 21,4	* 476,7	73,5	17,0	* 6,7
	± 209,3	± 115,5	± 12,7	± 338,6	± 21,1	± 12,6	± 4,5

Tabella 6.14- Parametri calcolati nel dominio della frequenza su 3h del giorno;

* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio, * p<0,05 nel confronto con i valori del post a sei mesi

Figura 6.35 – Valor medio e deviazione standard della potenza totale (ms^2) calcolata su 3h del giorno nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p<0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p<0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi

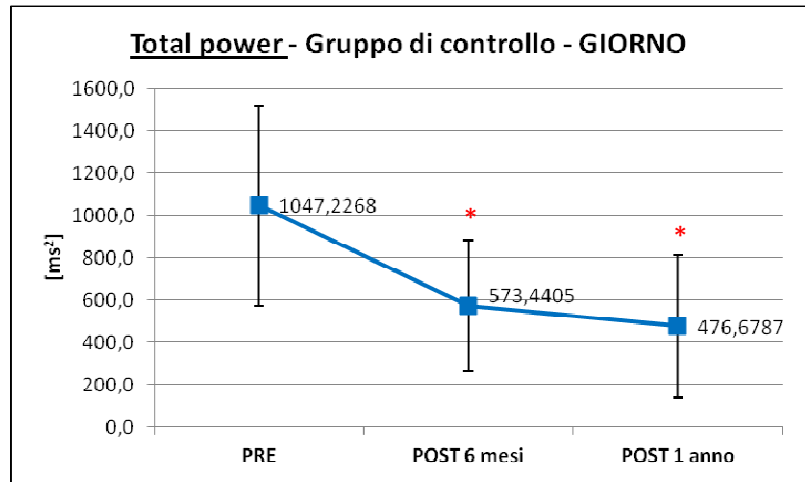


Figura 6.36 – Valor medio e deviazione standard della potenza VLF (ms^2) calcolata su 3h del giorno nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p<0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p<0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi

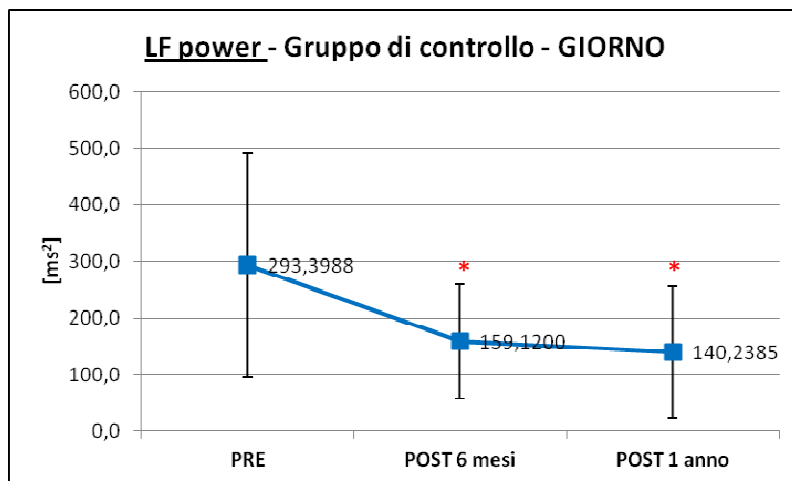
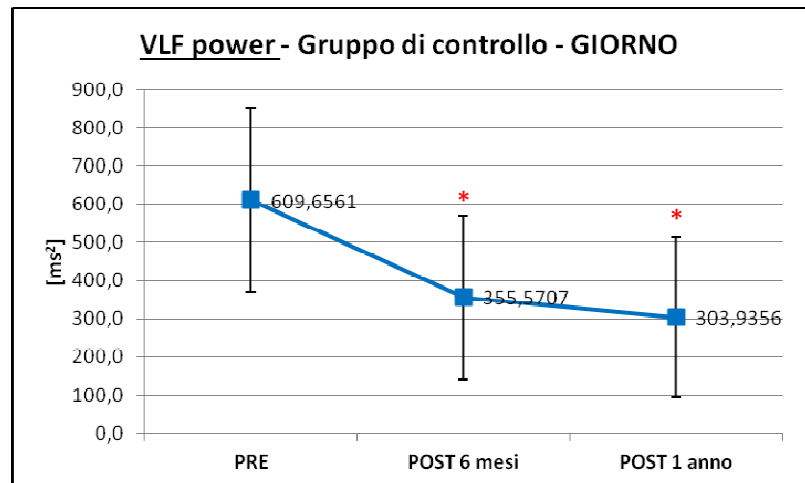


Figura 6.37 – Valor medio e deviazione standard della potenza LF (ms^2) calcolata su 3h del giorno nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p<0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p<0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi

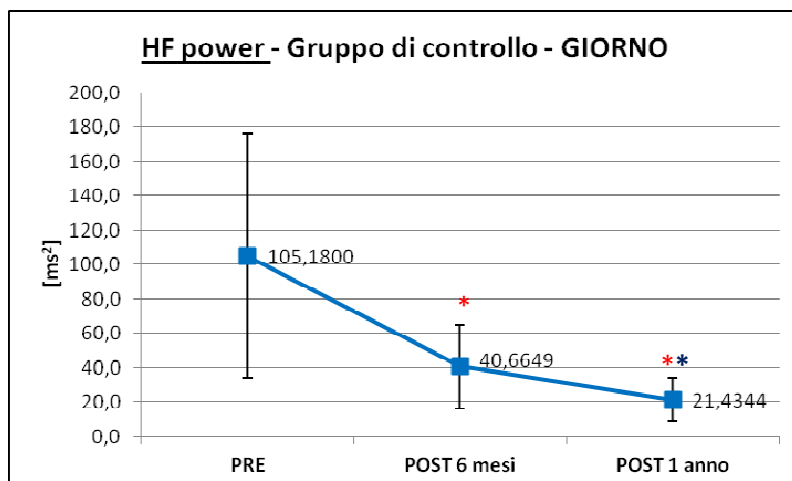


Figura 6.38 – Valor medio e deviazione standard della potenza HF (ms^2) calcolata su 3h del giorno nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p<0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p<0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi

NOTTE – Gruppo di controllo							
	VLF [ms ²]	LF [ms ²]	HF [ms ²]	Total [ms ²]	LF [n.u.]	HF [n.u.]	LF/HF
Paziente 1							
PRE	588,74	133,70	524,98	1397,06	16,54	64,95	0,25
POST 6 mesi	68,73	22,15	80,44	187,53	18,64	67,71	0,28
POST 1 anno	277,17	42,26	71,49	410,31	31,74	53,40	0,59
Paziente 2							
PRE	322,11	197,61	295,95	835,72	38,47	57,62	0,67
POST 6 mesi	603,92	301,01	144,84	1087,11	62,29	29,98	2,08
POST 1 anno	566,20	440,42	169,75	1210,93	68,31	26,33	2,59
Paziente 3							
PRE	181,53	158,51	184,09	540,04	44,21	51,35	0,86
POST 6 mesi	285,47	133,66	51,72	482,31	67,90	26,28	2,58
POST 1 anno	346,08	187,28	87,11	642,10	63,27	29,43	2,15
Paziente 4							
PRE	359,32	140,64	88,17	623,06	53,33	33,43	1,60
POST 6 mesi	131,63	76,75	18,12	230,57	77,57	18,31	4,24
POST 1 anno	240,17	104,51	15,31	366,20	82,92	12,15	6,83
Paziente 5							
PRE	510,51	141,87	111,08	821,43	45,63	35,73	1,28
POST 6 mesi	144,22	23,26	16,21	187,67	53,23	37,32	1,43
POST 1 anno	67,50	18,69	6,26	94,77	68,57	22,96	2,99
Paziente 6							
PRE	305,04	177,76	51,23	569,60	67,19	19,37	3,47
POST 6 mesi	509,89	111,65	25,38	658,96	74,90	17,03	4,40
POST 1 anno	238,37	115,57	45,69	409,40	67,57	26,72	2,53
VALORI MEDI							
PRE	377,9	158,3	209,3	797,8	44,2	43,7	1,4
	± 147,9	± 24,9	± 177,3	± 319,4	± 16,8	± 17,1	± 1,1
POST 6 mesi	290,6	111,4	* 56,1	472,4	* 59,1	32,8	* 2,5
	± 220,1	± 103,3	± 49,9	± 355,9	± 21,7	± 18,7	± 1,6
POST 1 anno	289,2	* 151,5	* 65,9	522,3	* 63,7	* 28,5	* 2,9
	± 163,9	± 153,5	± 59,6	± 379,7	± 17,0	± 13,6	± 2,1

Tabella 6.15 - Parametri calcolati nel dominio della frequenza su 3h della notte;

* p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio, * p<0,05 nel confronto con i valori del post a sei mesi

Figura 6.39 – Valor medio e deviazione standard della potenza totale (ms^2) calcolata su 3h della notte nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p<0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p<0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi

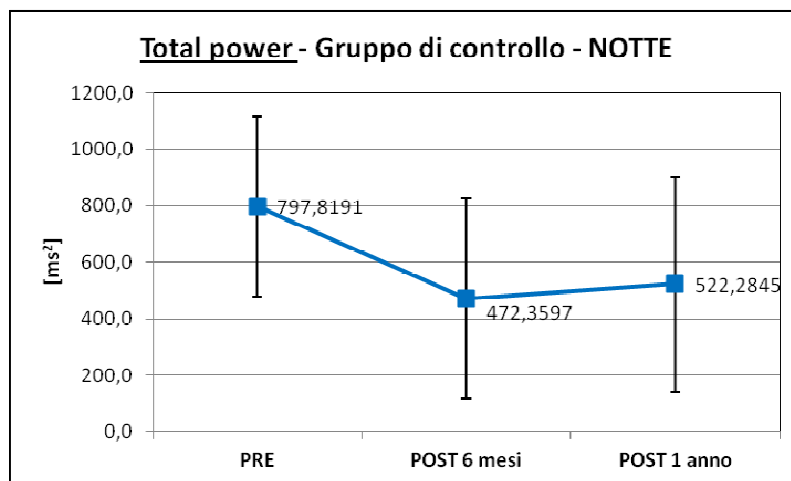


Figura 6.40 – Valor medio e deviazione standard della potenza VLF (ms^2) calcolata su 3h della notte nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p<0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p<0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi

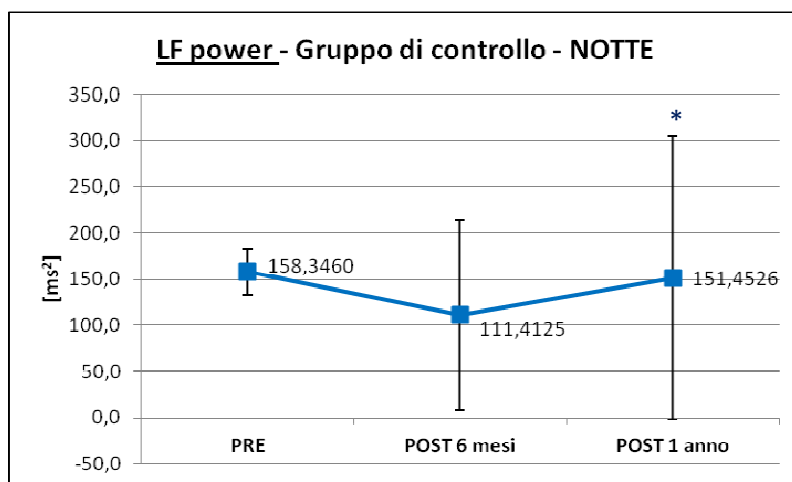
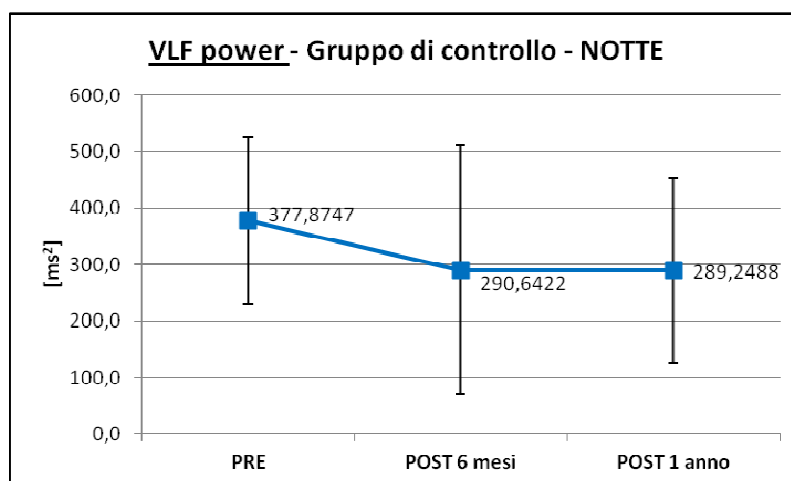


Figura 6.41 – Valor medio e deviazione standard della potenza LF (ms^2) calcolata su 3h della notte nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p<0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p<0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi

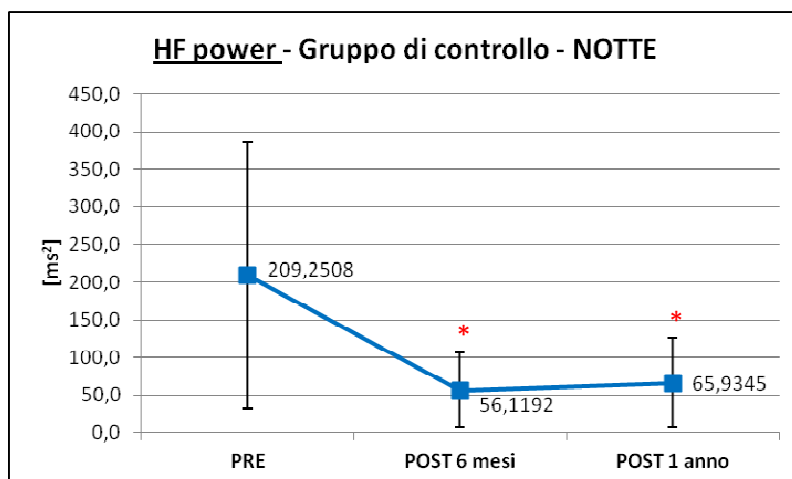


Figura 6.42 – Valor medio e deviazione standard della potenza HF (ms^2) calcolata 3h ore della notte nel pre-operatorio e nel post-operatorio a sei mesi e ad un anno; * $p<0,05$ nel confronto con il valore del pre-operatorio, * $p<0,05$ nel confronto con il valore del post a sei mesi

6.2.3 Analisi non lineari

Per quanto riguarda le analisi non lineari condotte sulle 24 ore (Tab. 6.16) non si notano variazioni significative ($p > 0,05$) nei parametri alpha-slope, $\alpha-1$ e $\alpha-2$ indici rispettivamente della correlazione del segnale a bassissime frequenze e dell'autosimiglianza del segnale sul breve e sul lungo periodo. Si può comunque evidenziare un trend mediamente crescente dell'alpha-slope e di $\alpha-1$ ad indicare una maggior correlazione del segnale RR nel post-operatorio. $\alpha-2$ rimane, invece, circa costante.

Gli indici SD1 e SD2 del Poincaré plot presentano valori significativamente minori a seguito dell'intervento ($p < 0,05$), confermando, ancora una volta, come esso comporti una riduzione della variabilità cardiaca sia sul breve che sul lungo periodo. Rimangono pressoché invariati i parametri Cup e Cdown ($p > 0,05$).

Il calcolo delle entropie, semplice (SampEn) e approssimata (ApEn), mostra, infine, un trend decrescente ad indicare una maggior regolarità del segnale a sei mesi e ancora di più ad un anno dall'operazione ($p < 0,05$) (Fig. 6.43, 6.44).

24 h – Gruppo di controllo									
	Alpha slope	DFA		Poincaré Plot				ApEn m=2	SampEn m=2
		α-1	α-2	SD1	SD2	Cup	Cdown		
Paziente 1									
PRE	1,27	0,63	1,21	37,97	119,31	0,56	0,44	0,84	0,59
POST 6 mesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
POST 1 anno	1,49	0,62	1,22	19,57	67,01	0,54	0,46	0,65	0,43
Paziente 2									
PRE	1,21	1,18	1,10	17,37	133,36	0,53	0,47	0,73	0,63
POST 6 mesi	1,34	1,20	1,12	15,09	113,20	0,54	0,46	0,80	0,65
POST 1 anno	1,29	1,40	1,09	11,70	126,83	0,59	0,41	0,49	0,37
Paziente 3									
PRE	1,25	1,26	0,97	13,91	84,64	0,51	0,49	0,97	0,84
POST 6 mesi	1,34	1,47	1,00	9,73	87,20	0,51	0,49	0,81	0,68
POST 1 anno	1,25	1,36	1,02	11,23	82,70	0,52	0,48	0,68	0,56
Paziente 4									
PRE	-	-	-	-	-	-	-	-	-
POST 6 mesi	1,41	1,43	0,99	6,73	58,40	0,52	0,48	0,52	0,42
POST 1 anno	1,18	1,45	1,03	5,60	75,32	0,53	0,47	0,43	0,36
Paziente 5									
PRE	1,30	1,21	1,11	12,02	92,64	0,51	0,49	0,79	0,67
POST 6 mesi	1,43	1,12	1,17	11,43	74,74	0,60	0,40	0,46	0,36
POST 1 anno	1,50	1,42	1,16	5,57	77,93	0,51	0,49	0,37	0,32
Paziente 6									
PRE	1,15	1,47	1,04	9,83	92,51	0,53	0,47	0,69	0,59
POST 6 mesi	1,11	1,56	1,10	7,25	70,57	0,55	0,45	0,54	0,45
POST 1 anno	1,29	1,45	1,04	7,22	68,34	0,55	0,48	0,51	0,40
VALORI MEDI									
PRE	1,24	1,15	1,09	18,22	104,49	0,53	0,47	0,80	0,66
	± 0,06	± 0,31	± 0,09	± 11,38	± 20,80	± 0,02	± 0,02	± 0,11	± 0,11
POST 6 mesi	1,32	1,36	1,08	10,04	80,82	0,54	0,46	0,63	0,51
	± 0,13	± 0,19	± 0,08	± 3,40	± 20,82	± 0,04	± 0,04	± 0,17	± 0,14
POST 1 anno	1,33	1,28	1,09	* 10,15	* 83,02	0,54	0,46	** 0,52	** 0,41
	± 0,13	± 0,33	± 0,08	± 5,34	± 22,25	± 0,03	± 0,03	± 0,12	± 0,08

Tabella 6.16- Indici non lineari calcolati sulle 24h; * p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio, * p<0,05 nel confronto con i valori del post a sei mesi

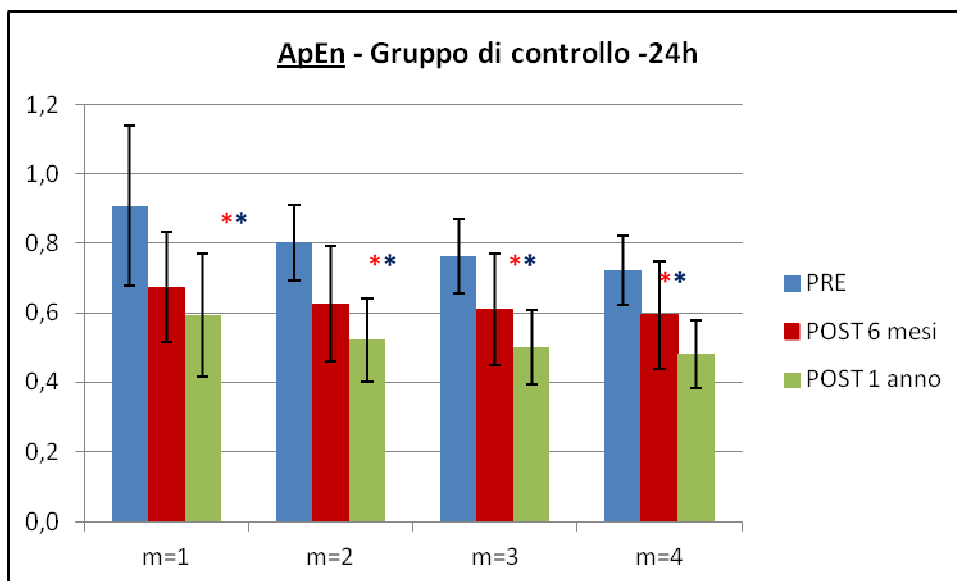


Figura 6.43 – Valori medi e deviazioni standard dell’entropia approssimata calcolata per diversi valori di m sulle 24 h; * p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio, ** p<0,05 nel confronto con i valori del post a sei mesi

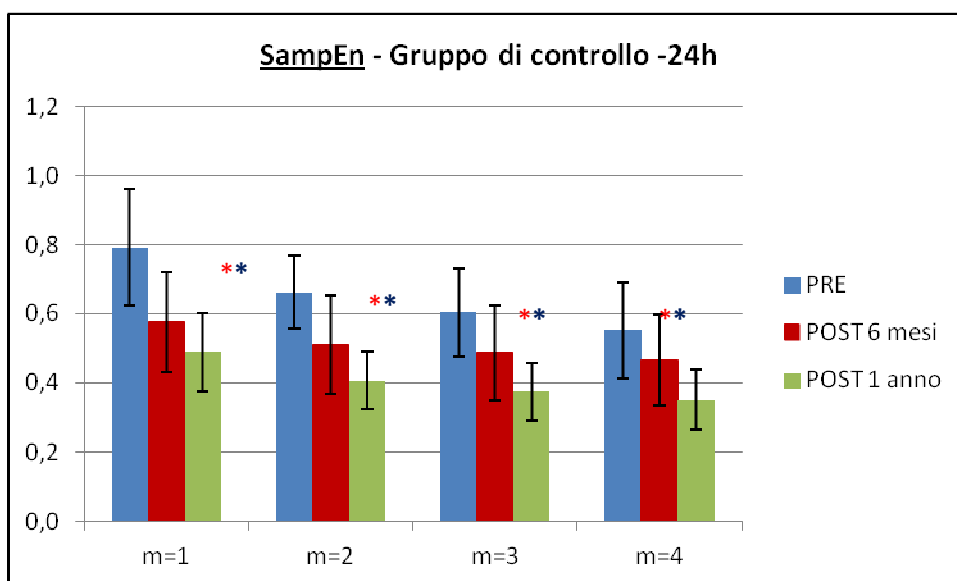


Figura 6.44 – Valori medi e deviazioni standard dell’entropia semplice calcolata per diversi valori di m sulle 24h; * p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio, ** p<0,05 nel confronto con i valori del post a sei mesi

Gli andamenti degli indici calcolati su uno spezzone di segnale relativo a tre ore del giorno (Tab. 6.17) sono concordi rispetto a quelli ottenuti per le 24 ore ad eccezione dell’alpha-slope che presenta, in questo caso, un andamento decrescente.

Occorre, inoltre, sottolineare un significativo aumento di α -2 ad un anno dall'intervento ($p < 0,05$) ed il fatto che le entropie non si sono verificate essere parametri statisticamente significativi per nessun valore di m ($p > 0,05$). Esse presentano comunque un trend lievemente decrescente legato quindi ad una maggior regolarità del segnale nel post-operatorio (Fig. 6.45, 6.46). Regolarità che viene confermata dal calcolo del regularity index.

GIORNO – Gruppo di controllo										
	Alpha slope	DFA		Poincaré Plot				ApEn m=2	SampEn m=2	R.I.
		α -1	α -2	SD1	SD2	Cup	Cdown			
Paziente 1										
PRE	1,57	0,81	1,21	22,53	100,97	0,53	0,47	0,67	0,38	0,70
POST 6 mesi	1,26	0,60	1,10	11,27	31,54	0,49	0,51	1,45	1,26	0,54
POST 1 anno	1,27	0,76	1,36	7,20	33,78	0,56	0,44	1,00	0,81	0,66
Paziente 2										
PRE	1,05	1,14	1,02	18,58	70,95	0,51	0,49	1,47	1,34	0,42
POST 6 mesi	0,58	1,22	1,08	12,01	52,84	0,52	0,48	1,35	1,22	0,51
POST 1 anno	1,07	1,57	1,08	7,99	56,94	0,56	0,44	0,91	0,79	0,63
Paziente 3										
PRE	1,11	1,45	1,00	11,68	67,16	0,50	0,50	1,05	0,94	0,57
POST 6 mesi	0,61	1,53	0,98	8,62	47,01	0,49	0,51	1,06	0,93	0,52
POST 1 anno	0,93	1,41	1,02	10,33	47,68	0,52	0,48	1,09	0,90	0,55
Paziente 4										
PRE	1,46	0,93	1,18	13,18	49,03	0,51	0,49	1,02	0,93	0,55
POST 6 mesi	1,36	1,48	0,89	6,28	33,76	0,52	0,48	1,16	1,01	0,56
POST 1 anno	1,31	0,59	1,49	4,55	27,42	0,49	0,51	0,94	0,83	0,55
Paziente 5										
PRE	1,23	1,11	1,08	13,26	46,45	0,52	0,48	1,43	1,31	0,44
POST 6 mesi	1,11	1,39	1,16	7,26	44,33	0,54	0,46	0,70	0,58	0,67
POST 1 anno	1,35	1,44	1,13	5,89	41,85	0,51	0,49	1,12	0,97	0,66
Paziente 6										
PRE	0,95	1,49	0,96	10,08	52,75	0,52	0,48	1,19	1,07	0,51
POST 6 mesi	0,74	1,66	0,94	6,44	52,55	0,45	0,71	0,82	0,68	0,67
POST 1 anno	0,85	1,60	0,96	5,37	33,27	0,55	0,45	1,07	0,92	0,66
VALORI MEDI										
PRE	1,23	1,15	1,07	14,89	64,55	0,52	0,48	1,14	1,00	0,53
	$\pm 0,24$	$\pm 0,27$	$\pm 0,10$	$\pm 4,71$	$\pm 20,41$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,30$	$\pm 0,35$	$\pm 0,10$
POST 6 mesi	* 0,94	1,31	1,03	* 8,65	* 43,67	0,50	0,53	1,09	0,95	0,58
	$\pm 0,34$	$\pm 0,38$	$\pm 0,11$	$\pm 2,47$	$\pm 9,16$	$\pm 0,03$	$\pm 0,09$	$\pm 0,29$	$\pm 0,27$	$\pm 0,07$
POST 1 anno	* 1,13	1,23	* 1,18	* 6,89	* 40,15	0,53	0,47	1,02	0,87	0,62
	$\pm 0,21$	$\pm 0,44$	$\pm 0,21$	$\pm 2,09$	$\pm 10,88$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,09$	$\pm 0,07$	$\pm 0,05$

Tabella 6.17 - Indici non lineari calcolati su 3h del giorno; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio, * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del post a sei mesi

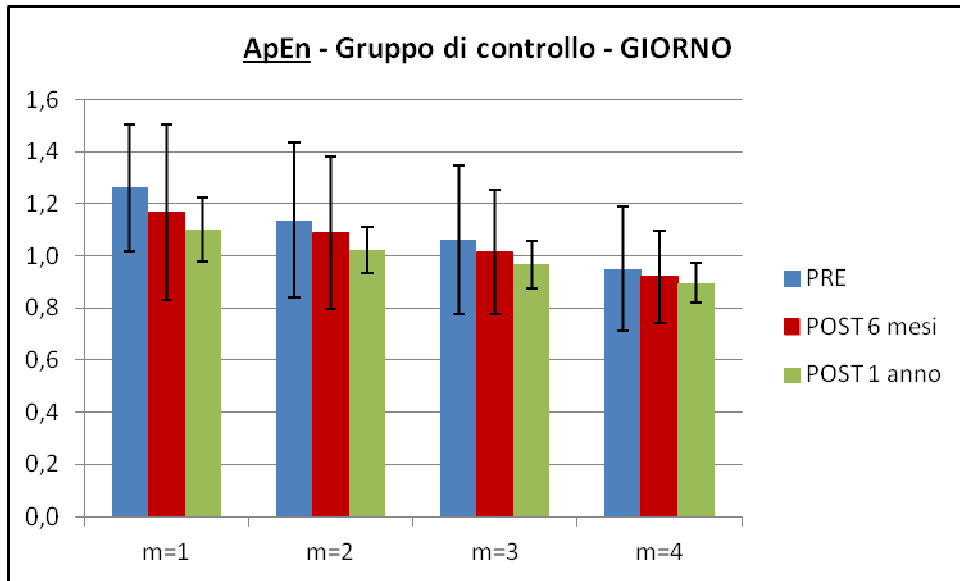


Figura 6.45 – Valori medi e deviazioni standard dell'entropia approssimata calcolata per diversi valori di m su 3h del giorno; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio, * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del post a sei mesi

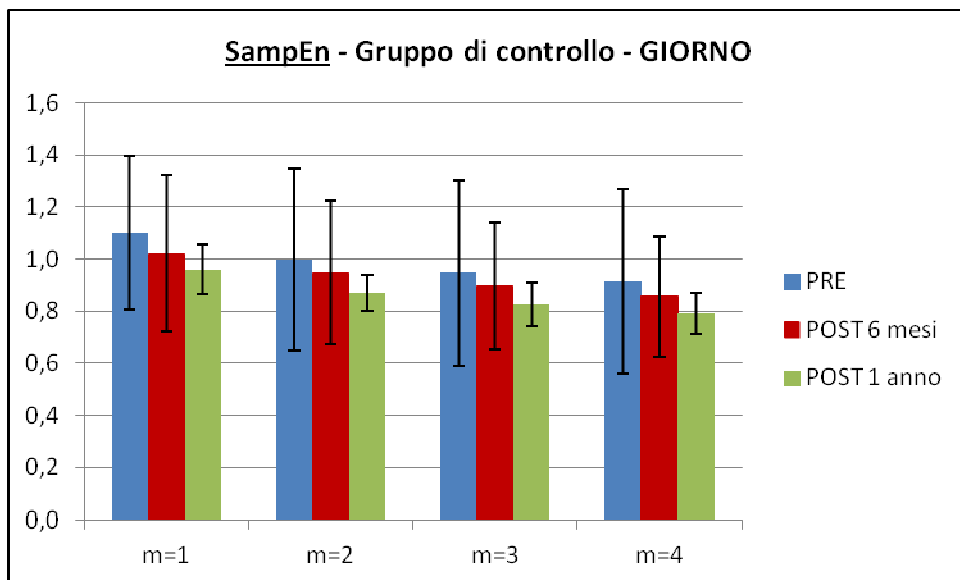


Figura 6.46 – Valori medi e deviazioni standard dell'entropia semplice calcolata per diversi valori di m su 3h del giorno; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio, * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del post a sei mesi

Infine, le analisi condotte sul segnale relativo a tre ore della notte presentano risultati del tutto paragonabili con quelli ottenuti sulle 24 ore (Tab. 6.18, Fig. 6.47, 6.48).

NOTTE – Gruppo di controllo										
	Alpha slope	DFA		Poincaré Plot				ApEn m=2	SampEn m=2	R.I.
		$\alpha-1$	$\alpha-2$	SD1	SD2	Cup	Cdown			
Paziente 1										
PRE	1,14	0,68	1,13	31,33	68,23	0,58	0,42	1,56	1,42	0,41
POST 6 mesi	1,11	0,56	1,13	11,40	25,27	0,46	0,54	1,59	1,48	0,42
POST 1 anno	0,92	0,77	1,18	13,45	41,68	0,52	0,48	1,09	0,86	0,60
Paziente 2										
PRE	1,01	0,87	0,89	16,64	45,29	0,55	0,45	1,94	1,94	0,31
POST 6 mesi	1,65	1,18	1,07	13,51	84,65	0,53	0,47	1,08	0,94	0,61
POST 1 anno	0,86	1,23	0,80	13,46	52,57	0,57	0,43	1,31	1,20	0,43
Paziente 3										
PRE	0,52	1,01	0,79	11,07	30,52	0,48	0,52	1,79	1,71	0,34
POST 6 mesi	0,75	1,35	0,97	6,91	40,06	0,49	0,51	1,33	1,19	0,56
POST 1 anno	1,30	1,25	0,90	10,17	53,70	0,53	0,47	1,18	1,01	0,59
Paziente 4										
PRE	1,10	1,19	0,97	9,74	44,09	0,48	0,52	1,60	1,51	0,48
POST 6 mesi	1,02	1,44	1,03	4,44	30,61	0,50	0,50	0,94	0,81	0,59
POST 1 anno	1,05	0,64	1,57	5,29	34,60	0,53	0,47	1,00	0,84	0,64
Paziente 5										
PRE	1,73	1,18	1,09	11,22	74,40	0,53	0,47	0,96	0,90	0,60
POST 6 mesi	1,49	1,24	1,20	5,00	39,22	0,52	0,48	0,86	0,77	0,72
POST 1 anno	1,43	1,29	1,12	3,58	22,92	0,49	0,51	0,68	0,57	0,66
Paziente 6										
PRE	0,76	1,36	1,00	8,43	43,26	0,53	0,47	1,46	1,33	0,51
POST 6 mesi	1,26	1,42	1,20	7,13	79,08	0,54	0,46	0,56	0,44	0,73
POST 1 anno	0,87	1,34	0,99	7,22	35,25	0,54	0,46	1,25	1,04	0,66
VALORI MEDI										
PRE	1,04	1,05	0,98	14,74	50,96	0,52	0,48	1,55	1,47	0,44
	± 0,41	± 0,25	± 0,13	± 8,60	± 16,76	± 0,04	± 0,04	± 0,34	± 0,35	± 0,11
POST 6 mesi	1,21	1,20	* 1,10	* 8,07	49,81	0,51	0,49	* 1,06	* 0,94	* 0,60
	± 0,33	± 0,33	± 0,09	± 3,62	± 25,49	± 0,03	± 0,03	± 0,36	± 0,36	± 0,11
POST 1 anno	1,07	1,09	1,09	* 8,86	40,12	0,53	0,47	* 1,08	* 0,92	* 0,60
	± 0,24	± 0,3	± 0,27	± 4,18	± 11,76	± 0,03	± 0,03	± 0,23	± 0,21	± 0,09

Tabella 6.18 - Indici non lineari calcolati su 3h della notte; * p<0,05 nel confronto con i valori del pre-operatorio, * p<0,05 nel confronto con i valori del post a sei mesi

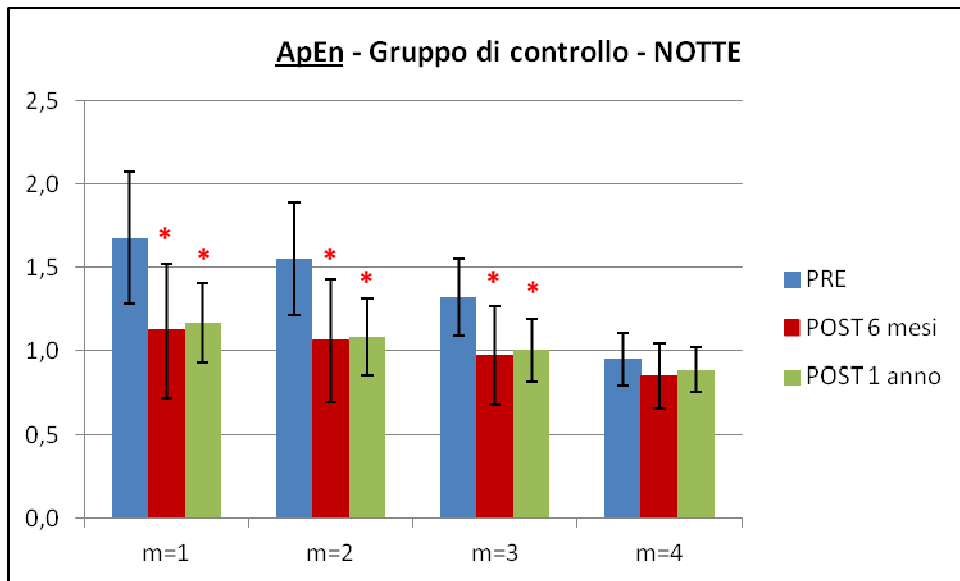


Figura 6.47 – Valori medi e deviazioni standard dell’entropia approssimata calcolata per diversi valori di m su 3h della notte; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio, * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del post a sei mesi

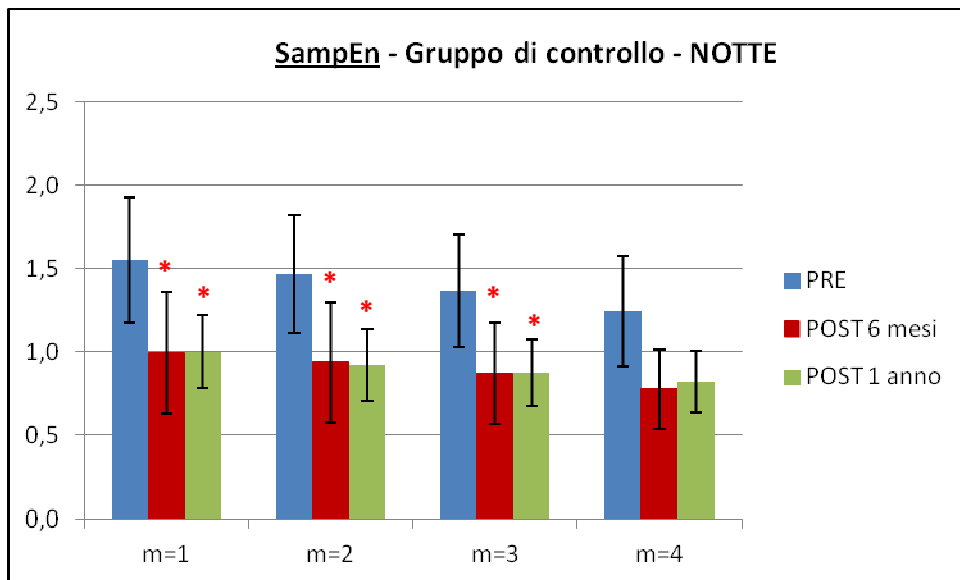


Figura 6.48 – Valori medi e deviazioni standard dell’entropia semplice calcolata per diversi valori di m su 3h della notte; * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del pre-operatorio, * $p < 0,05$ nel confronto con i valori del post a sei mesi

6.3 CONFRONTO TRA I DUE GRUPPI

Per valutare se ed in che modo l'ablazione condotta con tecnologia HIFU agisca sul sistema nervoso autonomo diversamente rispetto all'intervento tradizionale condotto con dispositivi a RF si sono confrontati i risultati delle analisi effettuate nel pre-operatorio e nel post-operatorio ad un anno relativi ai due gruppi di pazienti, studio e controllo.

In primo luogo, al fine di valutare l'omogeneità dei dati, si sono poste a confronto le due popolazioni nel pre-operatorio applicando il test di Wilcoxon (disaccoppiato, a due code) e verificando così che non ci fossero differenze statisticamente significative tra i due gruppi. I risultati ottenuti, per tutti i parametri calcolati sia sulle 24 ore che nel giorno e nella notte, hanno confermato l'omogeneità delle due popolazioni. Infatti, in nessuno caso, ad eccezione degli indici di entropia durante la notte ($p < 0,05$), si è rifiutata l'ipotesi nulla che i dati fossero campioni indipendenti di una stessa distribuzione ($p > 0,05$).

Si sono poi confrontati tra loro i valori degli indici calcolati nel post-operatorio ad un anno e, visti i risultati ottenuti nel confronto del pre-operatorio, si sono potute attribuire eventuali differenze all'azione della diversa tipologia di intervento sul sistema nervoso autonomo.

Per ottenere maggior chiarezza ed una più facile ed immediata comprensione dei risultati si è scelto di calcolare le differenze percentuali medie pre-post intervento intrasoggetto, facendone poi la media e ottenendo così la variazione percentuale media che ogni parametro ha subito a seguito dell'operazione all'interno del gruppo di appartenenza. Si riportano qui di seguito i risultati ricavati dal confronto tra queste variazioni percentuali nei due gruppi di pazienti.

6.3.1 Analisi nel dominio del tempo

Le analisi condotte nel dominio del tempo sulle 24 ore indicano una riduzione maggiore degli indici di variabilità cardiaca nei pazienti appartenenti al gruppo studio, ovvero quelli trattati con HIFU, rispetto a quelli del gruppo di controllo. Si può notare, infatti, come la variazione percentuale media tra pre e post-operatorio ad un anno sia maggiore in tale

gruppo confrontato con il controllo, ad eccezione degli indici pNN50 e pNN80 (Fig. 6.49). L'unico parametro statisticamente significativo è risultato, comunque, essere l'indice SDNN ($p < 0,05$).

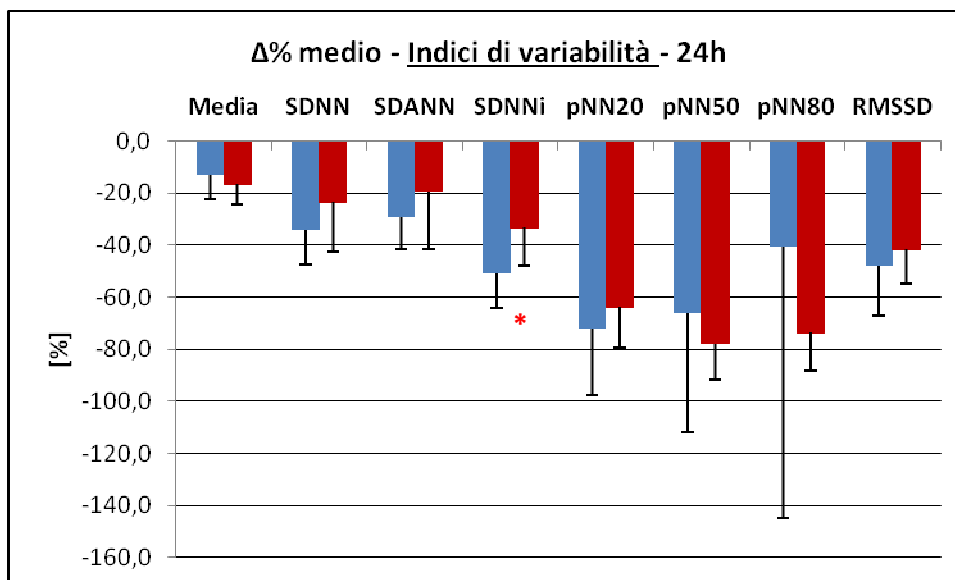


Figura 6.49– Valori medi e deviazioni standard della differenza percentuale media (post 1 anno- pre) dei principali indici di variabilità nel dominio del tempo calcolati sulle 24h e relativi ai due gruppi, studio (in blu) e controllo (in rosso); * $p < 0,05$ nel confronto tra i due gruppi

Per quanto riguarda il confronto dei risultati ottenuti relativamente agli spezzoni di segnale comprendenti tre ore del giorno e tre ore della notte, non sono state riscontrate differenze significative nelle variazioni pre-post dei vari indici nei due gruppi ($p > 0,05$). Tuttavia gli andamenti delle variazioni durante la notte sono in linea con quelli ottenuti per le 24 ore e sembrano, quindi, confermare una riduzione maggiore della variabilità cardiaca a seguito dell'intervento nei soggetti appartenenti al gruppo studio (Tab. 6.20). Mentre durante il giorno si hanno andamenti discordanti tra loro (Tab. 6.19).

Tabella 6.19 – Variazioni percentuali medie (post 1 anno – pre) degli indici di variabilità nel dominio del tempo calcolati su 3h del giorno e relativi ai due gruppi, studio e controllo ; * p<0,05 nel confronto tra i due gruppi

	<u>Δ% medio – Gruppo di controllo - GIORNO</u>	
	Gruppo studio (HIFU)	Gruppo di controllo (RF)
MEDIA	-15,26 ± 11,06	-16,52 ± 8,97
SDNN	-31,78 ± 24,68	-34,39 ± 20,52
SDANN	-14,53 ± 33,10	-29,67 ± 28,17
SDNNi	-49,79 ± 15,94	-33,25 ± 12,75
pNN20	-68,30 ± 42,80	-73,57 ± 20,1
pNN50	-66,05 ± 56,97	-88,97 ± 18,65
pNN80	-6,74 ± 191,19	-76,66 ± 51,55
RMSSD	-46,70 ± 30,18	-51,66 ± 18,38

	<u>Δ% medio – Gruppo di controllo - NOTTE</u>	
	Gruppo studio (HIFU)	Gruppo di controllo (RF)
MEDIA	-15,10 ± 9,40	-18,53 ± 12,90
SDNN	-46,67 ± 29,82	-1,99 ± 45,11
SDANN	-29,67 ± 52,17	49,73 ± 106,49
SDNNi	-54,88 ± 21,81	-22,35 ± 32,10
pNN20	-79,41 ± 14,09	-59,32 ± 27,62
pNN50	-77,60 ± 36,08	-68,89 ± 26,31
pNN80	-73,92 ± 50,25	-39,15 ± 105,07
RMSSD	-54,17 ± 10,47	-40,29 ± 22,47

Tabella 6.20 – Variazioni percentuali medie (post 1 anno – pre) degli indici di variabilità nel dominio del tempo calcolati su 3h della notte e relativi ai due gruppi, studio e controllo ; * p<0,05 nel confronto tra i due gruppi

6.3.2 Analisi nel dominio della frequenza

Particolarmente interessante è ciò che emerge dal confronto dei parametri calcolati nel dominio della frequenza per i due gruppi di pazienti. Acquista, infatti, più credito l'ipotesi di una maggiore riduzione della variabilità cardiaca nei soggetti trattati con HIFU rispetto a quelli trattati con RF. Effettivamente, dai grafici seguenti, è evidente come nel gruppo studio si sia registrata una riduzione maggiore tra pre e post-operatorio della potenza (ms^2) di tutte le componenti spettrali sia sul segnale relativo alle 24 ore (Fig. 6.50), che negli spezzoni di giorno (Fig. 6.51) e notte (Fig. 6.52). Unica eccezione è la componente HF durante il giorno che risulta essere diminuita maggiormente nel gruppo di controllo, anche se la differenza non è risultata significativa da un punto di vista statistico ($p>0,05$).

Occorre, inoltre, evidenziare che l'elevata deviazione standard nelle potenze VLF ed LF del gruppo di controllo durante la notte è dovuta al fatto che in tale gruppo 4 pazienti su sei presentano una diminuzione della potenza mentre nei restanti due pazienti la potenza aumenta.

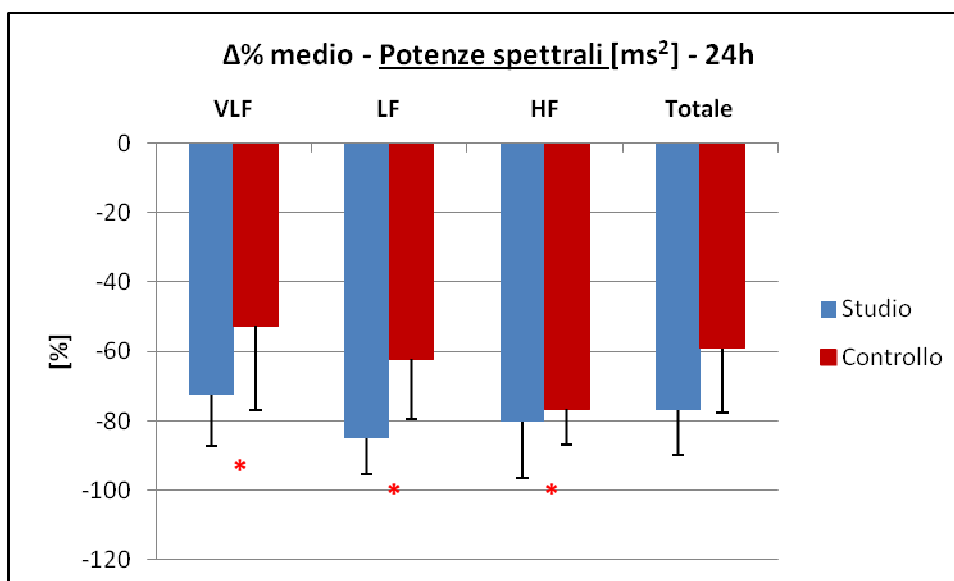


Figura 6.50 – Valori medi (in modulo) e deviazioni standard della differenza percentuale media (post 1 anno- pre) della potenza (ms^2) relativa alle diverse componenti spettrali calcolata sulle 24h per i due gruppi, studio e controllo; * $p<0,05$ nel confronto tra i due gruppi

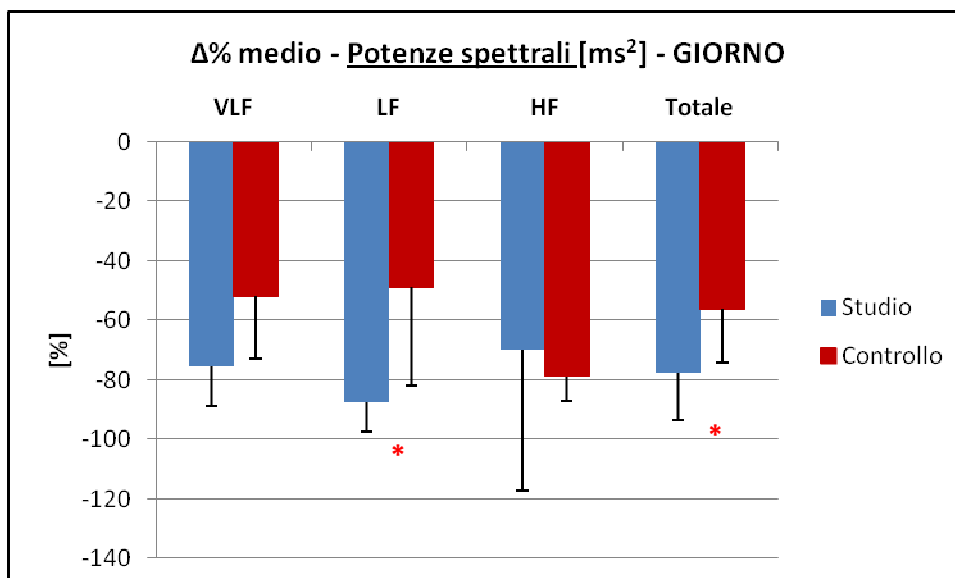


Figura 6.51 – Valori medi (in modulo) e deviazioni standard della differenza percentuale media (post 1 anno- pre) della potenza (ms^2) relativa alle diverse componenti spettrali calcolata su 3h del giorno per i due gruppi, studio e controllo; * $p < 0,05$ nel confronto tra i due gruppi

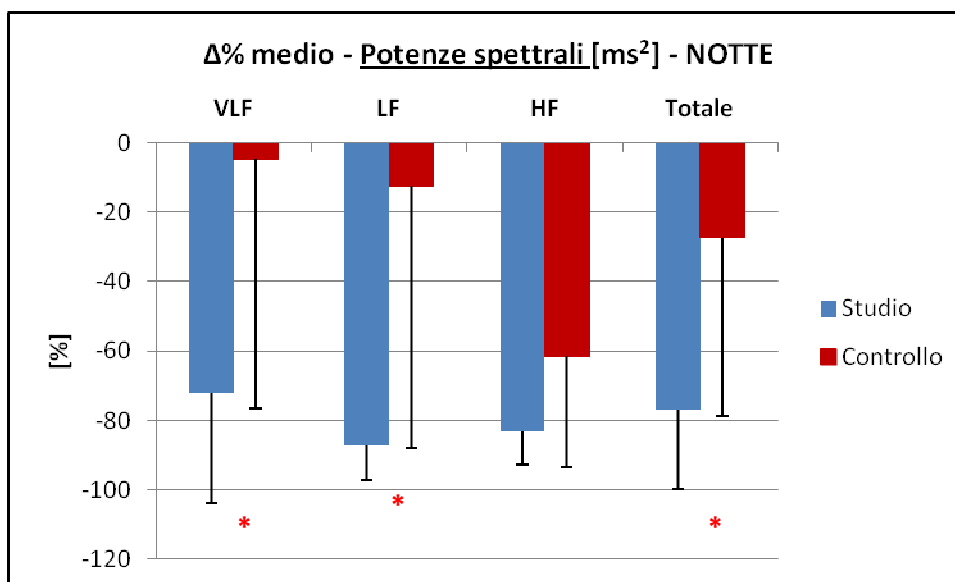


Figura 6.52 – Valori medi (in modulo) e deviazioni standard della differenza percentuale media (post 1 anno- pre) della potenza (ms^2) relativa alle diverse componenti spettrali calcolata su 3h della notte per i due gruppi, studio e controllo; * $p < 0,05$ nel confronto tra i due gruppi

Un'ulteriore osservazione può essere fatta relativamente alla bilancia simpato-vagale. Dai risultati ottenuti sembra che il gruppo di controllo subisca a seguito dell'intervento una riduzione della variabilità cardiaca legata principalmente ad una soppressione del tono vagale, si registra, infatti, un trend crescente del rapporto LF/HF, una diminuzione della componente HF in u.n. e un aumento della componente LF in u.n. Mentre all'interno del gruppo studio, questi trend risultano ribaltati ed esprimono a seguito dell'intervento una predominanza della componente HF. Tali andamenti si ripresentano in maniera costante sia nelle 24 (Fig. 6.53), che nel giorno (Fig.6.54) e nella notte (Fig. 6.55).

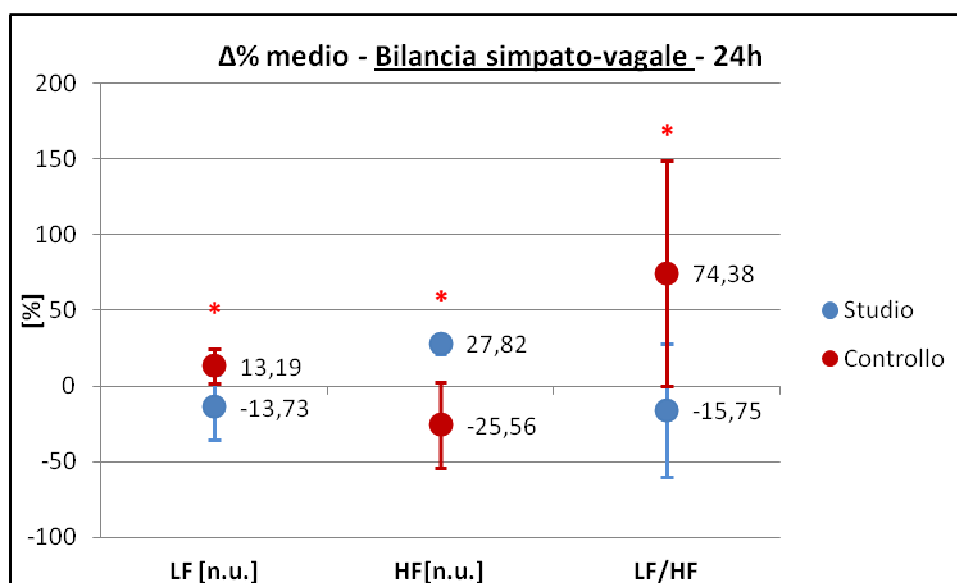


Figura 6.53 – Valori medi e deviazioni standard della differenza percentuale media (post 1 anno- pre) degli indici legati alla bilancia simpato-vagale calcolati sulle 24 h per i due gruppi, studio e controllo; * p<0,05 nel confronto tra i due gruppi

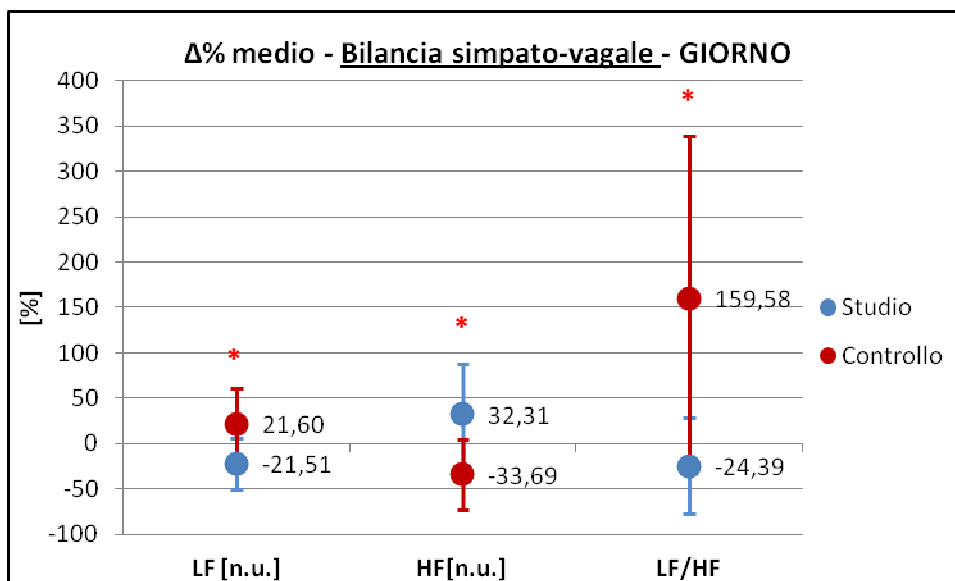


Figura 6.54 – Valori medi e deviazioni standard della differenza percentuale media (post 1 anno- pre) degli indici legati alla bilancia simpato-vagale calcolati su 3h del giorno per i due gruppi, studio e controllo; * $p < 0,05$ nel confronto tra i due gruppi

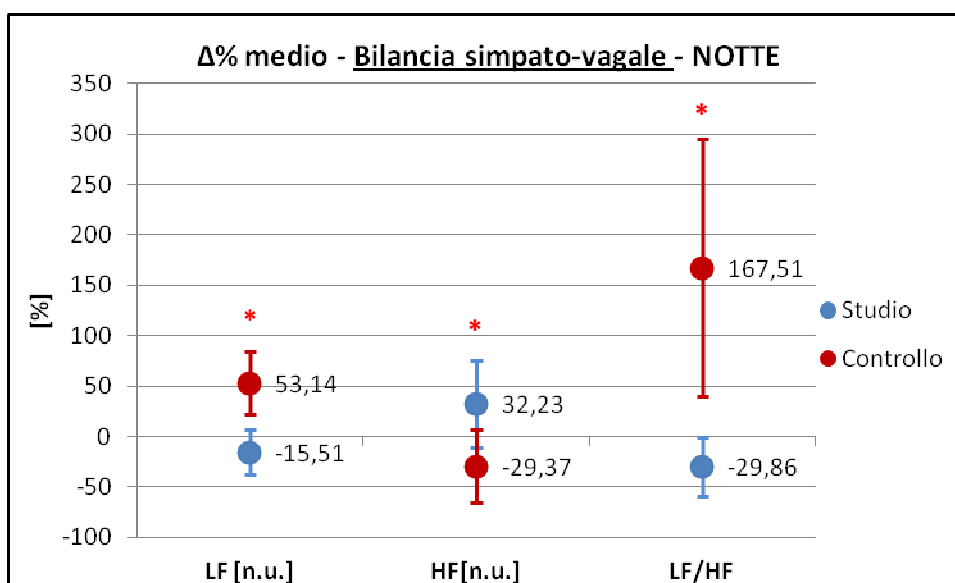


Figura 6.55 – Valori medi e deviazioni standard della differenza percentuale media (post 1 anno- pre) degli indici legati alla bilancia simpato-vagale calcolati su 3h della notte per i due gruppi, studio e controllo; * $p < 0,05$ nel confronto tra i due gruppi

6.3.3 Analisi non lineari

Per quanto riguarda il confronto dei parametri non lineari calcolati per i due gruppi si possono notare differenze significative ($p < 0,05$) relativamente alle analisi condotte sulle 24 ore (Tab. 6.21). In particolare nei pazienti del gruppo studio aumenta maggiormente l'autocorrelazione del segnale alle bassissime frequenze e l'autosimiglianza sul lungo periodo, si ha, infatti, una variazione media positiva dei parametri alpha-slope e α -2 maggiore in tale gruppo rispetto al controllo. Il parametro α -1 presenta, invece, andamenti opposti all'interno dei due gruppi e non è comunque risultato significativo al test statistico ($p > 0,05$).

Gli indici SD1 e SD2 calcolati sul Poincaré plot, indicano, una riduzione maggiore della variabilità cardiaca sia sul breve che sul lungo periodo sempre nei pazienti trattati con HIFU ($p < 0,05$).

Infine, i parametri relativi all'entropia (ApEn e SampEn) mostrano un aumento più evidente della regolarità nel gruppo studio rispetto al controllo ($p < 0,05$).

	<u>$\Delta\%$ medio – Gruppo di controllo - 24h</u>	
	Gruppo studio (HIFU)	Gruppo di controllo (RF)
Alpha-slope	10,65 \pm 24,58 *	10,13 \pm 7,22
α-1	-13,54 \pm 20,77	8,45 \pm 9,95
α-2	17,51 \pm 11,65 *	1,57 \pm 2,88
SD1	-43,09 \pm 22,61 *	-36,13 \pm 14,54
SD2	-31,91 \pm 11,63 *	-18,61 \pm 16,99
Cup	-1,33 \pm 6,29 *	2,64 \pm 5,33
Cdown	1,84 \pm 6,25 *	-1,59 \pm 6,78
ApEn m=2	-38,84 \pm 25,09 *	-32,85 \pm 12,00
SampEn m=2	-40,21 \pm 26,03 *	-37,37 \pm 10,00

Tabella 6.21 – Variazioni percentuali medie (post 1 anno – pre) degli indici non lineari calcolati sulle 24 h e relativi ai due gruppi, studio e controllo ; * $p < 0,05$ nel confronto tra i due gruppi

Il confronto tra le analisi condotte su spezzoni di segnale relativi a tre ore del giorno e della notte nei due gruppi di soggetti ha mostrato una minor significatività anche se gli andamenti complessivi dei vari parametri sembrano confermati (Tab. 6.22 e 6.23).

Tabella 6.22 – Variazioni percentuali medie (post 1 anno – pre) degli indici non lineari calcolati su 3h del giorno e relativi ai due gruppi, studio e controllo ; * p<0,05 nel confronto tra i due gruppi

	<u>Δ% medio – Gruppo di controllo - GIORNO</u>	
	Gruppo studio (HIFU)	Gruppo di controllo (RF)
Alpha-slope	15,63 ± 18,88 *	-7,36 ± 11,03
α-1	-18,65 ± 19,3	5,06 ± 27,09
α-2	28,97 ± 14,26 *	8,78 ± 9,84
SD1	-43,55 ± 29,52	-50,74 ± 20,64
SD2	-31,07 ± 23,15	-34,37 ± 19,89
Cup	-0,39 ± 9,75	2,85 ± 4,53
Cdown	1,01 ± 9,26	-3,02 ± 4,81
ApEn m=2	-18,52 ± 43,08	-3,85 ± 29,99
SampEn m=2	-20,73 ± 47,14	2,36 ± 54,59
R.I.	30,23 ± 26,47	20,55 ± 26,32

	<u>Δ% medio – Gruppo di controllo - NOTTE</u>	
	Gruppo studio (HIFU)	Gruppo di controllo (RF)
Alpha-slope	29,00 ± 71,78	18,10 ± 66,24
α-1	-11,50 ± 15,82	6,63 ± 29,54
α-2	9,41 ± 13,99	11,82 ± 25,77
SD1	-51,04 ± 11,16	-35,43 ± 24,89
SD2	-49,15 ± 27,38	-9,35 ± 50,21
Cup	2,18 ± 4,76	1,80 ± 8,81
Cdown	-2,01 ± 4,68	-0,98 ± 9,81
ApEn m=2	17,73 ± 58,37	-29,66 ± 8,09
SampEn m=2	19,95 ± 68,61	-36,76 ± 7,80
R.I.	11,07 ± 21,3 *	38,58 ± 20,92

Tabella 6.23 – Variazioni percentuali medie (post 1 anno – pre) degli indici non lineari calcolati su 3h della notte e relativi ai due gruppi, studio e controllo ; * p<0,05 nel confronto tra i due gruppi

7. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Come primo obiettivo di questo studio si sono valutate le modificazioni della variabilità cardiaca in pazienti sottoposti ad ablazione mini-invasiva per il trattamento della FA condotta con due diversi dispositivi, ablatore a RF bipolare per il gruppo di controllo e sistema Epicor ad ultrasuoni per il gruppo studio.

In entrambi i casi i risultati ottenuti dall'applicazione di diverse tecniche di analisi del segnale HRV hanno espresso in modo molto evidente una netta diminuzione della variabilità cardiaca e un aumento della regolarità del segnale dopo l'operazione, come ci si aspettava, viste anche le analisi presenti in letteratura, tra cui quelle riportate nel Capitolo 4 (Par. 4.4). Le variazioni riscontrate tra pre e post-operatorio nei vari indici sono inoltre risultate maggiori nei pazienti trattati con HIFU rispetto a quelli che hanno subito l'ablazione mediante RF bipolare.

In particolare, per quanto riguarda il gruppo di controllo nel post-operatorio si è riscontrato un aumento della frequenza cardiaca media in tutti i pazienti e una complessiva riduzione degli indici di variabilità cardiaca calcolati nel dominio del tempo. Occorre sottolineare che si sono dimostrate più significative le differenze relative ai parametri SDNN index, pNNx e RMSSD, legati alle variazioni sul breve periodo e quindi ad oscillazioni rapide della frequenza cardiaca (banda HF). Inoltre, la variazione dei vari parametri durante il giorno è risultata più evidente rispetto alla notte. Il confronto tra pre e post-operatorio dei risultati delle analisi condotte su spezzoni di segnale di tre ore del giorno ha, infatti, ottenuto differenze significative in tutti i parametri calcolati.

L'analisi nel dominio della frequenza conferma tali risultati. La potenza totale e quella di tutte le componenti spettrali sono notevolmente diminuite nel post-operatorio, con una significatività minore durante la notte e una diminuzione sempre significativa, e maggiore rispetto alle altre, della componente HF. Si può notare anche un aumento del rapporto LF/HF, un trend crescente della potenza LF in u.n. e una diminuzione della componente HF in u.n. Tutte queste osservazioni sono concordanti tra loro nell'ipotesi che l'intervento di ablazione abbia agito maggiormente sul sistema vagale rispetto a quello simpatico,

andando probabilmente a disconnettere alcune sue importanti vie afferenti che facevano capo alle strutture gangliari dell'atrio.

Questi risultati sono del tutto paragonabili a quelli ottenuti nello studio descritto nella tesi di laurea di cui si è parlato nel Capitolo 4 (Par. 4.4) [90], con l'unica differenza che in quel caso le variazioni dei parametri calcolati erano maggiori durante la notte piuttosto che durante il giorno. I due studi sono, infatti, del tutto confrontabili in quanto anche i 5 pazienti allora considerati erano stati trattati con ablazione mini-invasiva utilizzando un device a RF bipolare. In tale lavoro le analisi erano state, però, condotte nel post-operatorio solamente a sei mesi dall'intervento, nella presente tesi, invece, tutti gli indici di variabilità sono stati calcolati anche nel follow-up ad un anno. Occorre sottolineare che comunque non si sono rilevate grosse differenze tra i parametri calcolati nel post ad un anno rispetto al post a sei mesi. Nella maggior parte dei casi si possono notare dei trend leggermente decrescenti o il mantenimento dei valori ottenuti a sei mesi dall'intervento ad indicare che la perdita di variabilità cardiaca subita dai pazienti trattati si prolunga nel tempo.

Anche per quanto riguarda le analisi non lineari i risultati sono in linea con quelli dello studio precedente in cui si erano calcolati i parametri SampEn, $\alpha-1$, $\alpha-2$ e alpha-slope, registrando una regolarizzazione del segnale.

Nel presente lavoro si è riscontrata nel post-operatorio un'evidente riduzione dell'entropia, sia semplice che approssimata, indice di un aumento della regolarità della serie RR e quindi di una dinamica del ritmo cardiaco più stabile e ordinata. Tale risultato è stato confermato dal calcolo del rugularity index negli spezzoni di segnale relativi a tre ore del giorno e della notte, il quale presenta un trend crescente.

Gli indici $\alpha-1$ e $\alpha-2$, calcolati mediante l'algoritmo della DFA, e l'alpha-slope, non sono risultati particolarmente significativi anche se mostrano (ad eccezione dell'alpha-slope durante il giorno) degli andamenti crescenti legati ad un aumento della correlazione del segnale sia sul breve che sul lungo periodo.

Infine, i parametri SD1 e SD2 relativi al Poincaré plot sono significativamente diminuiti a seguito dell'operazione confermando una riduzione della variabilità cardiaca sul breve e sul lungo periodo rispettivamente.

Per quanto riguarda il gruppo studio, non sono stati trovati in letteratura articoli in cui è riportata l'analisi HRV di pazienti trattati con tecnologia HIFU. I risultati ottenuti sono

comunque in linea con quelli riportati in diversi studi in cui tale analisi è stata condotta sui segnali registrati da soggetti trattati con diverse tecniche ablativo. Ad un anno dall'intervento si è riscontrato un aumento della frequenza cardiaca media e la diminuzione di tutti gli indici di variabilità cardiaca (SDNN, SDANN, SDNN index, pNNx, RMSSD). Una complessiva riduzione di variabilità è stata confermata dall'analisi in frequenza che mostra un'evidente diminuzione della potenza totale e di tutte le componenti spettrali. Tale riduzione è risultata in questo caso più omogenea, non si notano, infatti, particolari differenze tra la variazione della componente LF e di quella HF.

A seguito dell'intervento sembra comunque che vi sia uno sbilanciamento verso il sistema parasimpatico in quanto si nota un aumento della componente HF in u.n., un trend decrescente della componente LF in u.n. e una riduzione del rapporto LF/HF. Variazioni che non sono però sempre risultate significative da un punto di vista statistico.

Le analisi non lineari indicano ancora una volta una minor variabilità cardiaca a seguito dell'intervento, diminuiscono i parametri SD1 e SD2 del Poincaré plot, una maggior correlazione del segnale prevalentemente sul lungo periodo, presumibile per la presenza di trend crescenti di α -slope e α -2, e un'augmentata regolarità, rilevabile dalla diminuzione degli indici di entropia.

Confrontando i risultati ottenuti dalle analisi effettuate sui due gruppi di pazienti è evidente come l'ablazione condotta con tecnologia HIFU comporti una maggiore riduzione della variabilità cardiaca. Si è riscontrata, infatti, una diminuzione più elevata di tutti gli indici di variabilità nel gruppo studio rispetto al controllo. Maggiore è anche la riduzione della potenza totale e quella di tutte le componenti spettrali ricavata dalle analisi nel dominio della frequenza. Da tali analisi emerge un'ulteriore differenza, ovvero il fatto che nel gruppo di controllo l'intervento ha avuto effetti depressivi prevalentemente sul sistema vagale, mentre nel gruppo studio sembra che l'ablazione abbia comportato effetti paragonabili sulle due branche del sistema autonomo, i risultati ottenuti in questo caso sono più vicini a quelli dello studio di Lönnerholm [89] in cui è stata valutata l'azione di un intervento ablativo mediante procedura Maze III sul sistema autonomo.

Il calcolo dei parametri SD1 e SD2 del Poincaré plot ha confermato una maggiore perdita di variabilità sia sul breve che sul lungo periodo nei pazienti trattati con HIFU. Si è, inoltre, riscontrato un aumento più marcato della correlazione alle basse frequenze, sul

lungo periodo, e l'acquisizione di una maggior regolarità del segnale, sempre nel gruppo studio.

In conclusione è possibile affermare che l'intervento di ablazione mini-invasiva per il trattamento della FA, indipendentemente dalla tipologia di energia utilizzata per effettuare le lesioni del tessuto cardiaco, comporta una riduzione del controllo che il sistema nervoso autonomo esercita sul cuore.

Molti autori concordano nell'affermare che una ridotta variabilità cardiaca sia indice di un minor stato di salute del sistema cardiovascolare. La diminuzione degli indici di variabilità è, infatti, correlata con l'avanzamento dell'età [86] o la presenza di specifiche patologie [60]. La semplificazione e la perdita di casualità del segnale registrate, in entrambi i gruppi di pazienti considerati, sono, inoltre, significative di una dipendenza del sistema di regolazione cardiaco da un numero inferiore di parametri.

Si potrebbe quindi ipotizzare che l'intervento di ablazione per la FA induca uno status patologico ai pazienti che vi fanno ricorso. Nonostante ciò, le modifiche rilevate non sembrano avere ripercussioni sullo stato di salute dei soggetti trattati, i quali nel caso di un riuscito ripristino del ritmo sinusale, traggono beneficio dall'intervento con un miglioramento della qualità di vita.

Dalle analisi condotte è, inoltre, evidente che gli effetti dell'intervento di ablazione sul sistema autonomo cardiaco risultano maggiori se le lesioni sono effettuate con tecnologia HIFU rispetto a l'utilizzo dei più tradizionali device a RF bipolare. Questo risultato accompagnato da quello ottenuto da uno studio concomitante, a cui già si accennato nel Capitolo 3 (Paragrafo 3.5.2), condotto sempre presso il Dipartimento di Cardiocirurgia dell'hSR e secondo il quale il sistema Epicor non è in grado di raggiungere un opportuno isolamento delle vene polmonari, sembra per il momento indicare un'inadeguatezza della tecnologia HIFU per il trattamento chirurgico della FA.

7.1 Sviluppi futuri

Il presente studio ha avvalorato le ipotesi fino ad oggi effettuate sugli effetti che l'intervento di ablazione per il trattamento della FA comporta sul sistema autonomo cardiaco, ripresentando gli stessi trend dei maggiori indici di variabilità ottenuti in studi precedenti e facendo utilizzo anche di un discreto numero di parametri non lineari.

I risultati ottenuti possono, inoltre, dimostrarsi utili nel definire la relazione esistente tra l'influenza del sistema nervoso autonomo sul cuore e la possibilità di insorgenza della FA.

Lo scopo principale dello studio era comunque quello di valutare eventuali differenze sugli effetti dell'intervento dovute all'utilizzo di due diverse tecnologie, RF bipolare e HIFU. Si è giunti alla conclusione che i dispositivi HIFU comportano conseguenze maggiori sul controllo autonomo del cuore.

Il limite principale dello studio riguarda la scarsa numerosità dei pazienti considerati, è quindi auspicabile, per ottenere risultati più affidabili e consistenti, aumentare il numero di pazienti sia del gruppo studio che di quello di controllo. Sarebbe utile inoltre poter valutare un follow-up più lungo osservando come l'andamento dei parametri evolve nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Guyton AC, Hall JE; *Fisiologia mediaca*; II edizione; EdiSES; 2002;
2. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. *2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*; Circulation; 123; e269-e367; 2011;
3. Aldhoon B, Melenovský V, Peichl P, Kautzner J; *New Insights into Mechanisms of Atrial Fibrillation*; Physiol. Res; 59; 1-12; 2010;
4. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le MA, Le MP, Clementy J; *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*; N Engl J Med; 339; 659-666; 1998;
5. Moe GK, Abildskov JA; *Atrial fibrillation as a self-sustaining mechanism independent of focal discharge*; Am Heart J; 58; 59-70; 1959;
6. Moe GK; *On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation*; Arch Int Pharmacodyn; 140; 183-188; 1962;
7. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskow JA; *A computer model of atrial fibrillation*; Am Heart J; 67; 200-220; 1964;
8. Allesie M, Lammaers W, Bonke FIM, Hollen J; *Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation*; Cardiac Arrhythmias, DP ZIPES, J JALIFE (eds), Grune and Stratton, New York; 265-276; 1985;
9. Maisel WH; *Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation*; J Am Coll Cardiol; 42; 1269 –1270; 2003
10. Coumel P; *Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias*; J Cardiovasc Electrophysiol; 7; 999–1007; 1996;
11. Coumel P; *Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation*; Falk RH, Podrid PJ, editors. Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management; New York: Raven Press, 109 –25; 1992;
12. Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P; *Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation*; Am J Cardiol; 82; 869-874; 1998;

13. Liu L, Nattel S; *Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity*; Am J Physiol; 273; H805-816;1997;
14. Pappone C et al; *Pulmonary Vein Denervation Enhances Long-Term Benefit After Circumferential Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation*; Circulation; 109; 327-334; 2004;
15. Yamada T et al; **Vagal Modification can be a Valid Predictor of Late Recurrence of Paroxysmal Atrial Fibrillation Independent of the Pulmonary Vein Isolation Technique**; Circ J; 73; 1606 – 1611; 2009;
16. Chee WK, Suresh K, Hoong SM, Gregory YHL; *Atrial fibrillation, arrhythmia burden, and thrombogenesis*; Int J Cardiol; doi:10.1016/j.ijcard.2011.06.088; 2011;
17. Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS; *The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model*; Am Heart J; 106(2); 284-91; 1983;
18. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN; *Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation*; J Am Coll Cardiol; 30; 1039-45; 1997;
19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB; *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study*; Stroke; 22; 983-988; 1991;
20. Howard PA; *Guidelines for stroke prevention in patients with atrial fibrillation*; Drugs 58 (6); 997-1009; 1999;
21. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al; *Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study*; J Am Coll Cardiol; 25; 452-459; 1995;
22. Choudhury A, Lip GY; *Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice*; Pathophysiol Haemos Thromb; 33 ;282–289; 2004;
23. *Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials*; Arch Intern Med; 154; 1449-1457; 1994;
24. Disertori M et al; *Linee guida AIAC 2006 sul trattamento della fibrillazione atriale*; GIAC; volume 9; numero 1; 2006;

25. Raviele A et al; *Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale*; G Ital Cardiol; 12(1 Suppl 1); 7-69; 2011;
26. Botto GL, Politi A, Bonini W, Broffoni T, Bonatti R; *External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements*; Heart; 82; 726-730; 1999;
27. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al; *Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial*; Lancet; 360; 1275-1279; 2002;
28. Lundstrom T, Ryden L; *Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion*; Acta Med Scand; 223; 53-59; 1988;
29. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI; *Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter*; Am J Cardiol; 68; 41-46; 1991;
30. Pagé P and the CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee; *Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Surgical Therapy*; Can J Cardiol; 27; 67-73; 2011;
31. Harrison L, Gallagher JJ, Kassel J, Anderson RH, Mikat E, Hackel DB, Wallece AG; *Cryosurgical ablation of A-V node-His bundle: a new method for producing A-V block*; Circulation; 55; 463-470; 1977;
32. Schieman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R; *Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias*; JAMA; 248(7); 851-855; 1982;
33. Benussi S; *Treatment of atrial fibrillation*; European Journal of Cardio-thoracic Surgery; 26; S39-S41; 2004;
34. Williams JM, Ungerleinder RM, Lofland JK, Cox JL; *Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias*; J Thorac Cardiovasc Surg; 80(3); 373-80; 1980;
35. Guiraudon GM, Campbell CS, Jones DL, McLellan JL, MacDonald JL; *Combined sino-atrial node atrio-ventricular node isolation: a surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation*; Circulation; 72(suppl. 3); 220; 1985;

36. Cox JL, *Cardiac Surgery for arrhythmias*; J of Cardiovascular Electrophysiology; 15; 250-262; 2004;
37. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino Jr HJ, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP; *The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure*; J Thorac Cardiovasc Surg;101; 569–83; 1991;
38. Cox JL, Boineau JP, Schlussler RB, Kater KM, Lappas DG; *Five-year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation*; Ann Thorac Surg; 56(4); 814-824; 1993;
39. Niv AD, Cox JL; *The Maze Procedure for the Treatment of Atrial Fibrillation: A minimally invasive approach*; J CARD SURG; 19; 196-200; 2004;
40. Sueda T, Nagata H, Shikata H, Orihashi K, Morita S, Sueshiro M, Okada K, Matsuura Y; *Simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease*; Ann Thorac Surg; 62(6); 1796-1800; 1996;
41. Sueda T, Nagata H, Orihashi K, Morita S, Okada K, Sueshiro M, Hirai S, Matsuura Y; *Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations*; Ann Thorac Surg; 63(4); 1070-1075; 1997;
42. Hocini M, Sanders P, Jaïs P, Hsu LF, Takahashi Y, Rotter M, Clémenty J, Haïssaguerre M; *Techniques for curative treatment of atrial fibrillation*; J Cardiovasc Electrophysiol; 15(12); 1467-1471; 2004;
43. Saltman AE, Rosenthal LS, Francalancia NA, Lahey SJ; *A completely endoscopic approach to microwave ablation for atrial fibrillation*; Heart Surg Forum; 6(3); E38-41; 2003;
44. Kubota H, Takamoto S, Ohtsuka T, Endo H, Sato M, Fujiki T, Sudo K; *Epicardial pulmonary vein isolation with a hook-shaped cryoprobe to treat atrial fibrillation*; Ann Thorac Surg; 78(3); 1056-1059; 2004;
45. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, Miller D, Merrill W, Flege JB Jr, Gillinov AM; *Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation*; J Thorac Cardiovasc Surg; 130(3); 797-802;2005;
46. Lall SC, Damiano RJ jr; *Surgical ablation devices for atrial fibrillation*; J Interv Card Electrophysiol; 20; 73-82; 2007;

47. Santiago T, Melo JQ, Gouveia RH, Martins AP; *Intra-atrial temperatures in radiofrequency endocardial ablation: Histologic evaluation of lesions*; Annals of Thoracic Surgery; 75(5); 1495-1501 ; 2003;
48. Thomas SP, Guy DJ, Boyd AC, Eipper VE, Ross DL; Chard RB; *Comparison of epicardial and endocardial linear ablation using handheld probes. Annals of Thoracic Surgery*; 75(2); 543–548; 2003;
49. Santiago T, Melo J, Gouveia RH, Neves J, Abecasis M, Adragao P, Martins AP; *Epicardial radiofrequency applications: In vitro and in vivo studies on human atrial myocardium*; European Journal of Cardio-thoracic Surgery; 24(4); 481–486; 2003;
50. Melby, SJ, Gaynor, SL, Lubahn, JG, Lee AM, Rahgozar P, Caruthers SD, Williams TA, Schuessler RB, Damiano RJ jr. ; *Efficacy and safety of right and left atrial ablations on the beating heart with irrigated bipolar radiofrequency energy: A long-term animal study*; Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery; 132(4); 853–860; 2006;
51. Vigilance DW, Garrido M, Williams M, Wan E, Zeidner A, Casher J, Kherani A, Morgan J, Naka Y, Smith C, Oz MC, Argenziano M; *Offpump epicardial atrial fibrillation surgery utilizing a novel bipolar radiofrequency system*; Heart Surgery Forum; 9(5); E803–E806;
52. Lee LA, Simon C, Bove EL, Mosca RS, Ebbini ES, Abrams GD, Ludomirsky A; *High intensity focused ultrasound effect on cardiac tissues: Potential for clinical application*; Echocardiography; 17(6 Pt 1); 563–566; 2000;
53. Mitnovetski S, Almeida AA, Goldstein J, Pick AV, Smith JA; *Epicardial High-Intensity Focused Ultrasound cardiac ablation for surgical treatment of atrial fibrillation*; Heart, Lung and Circulation; 18; 28–31; 2009;
54. Ninet J, Roques X, Seitelberger R, Deville C, Pomar JL, Robin J, Jegaden O, Wellens F, Wolner E, Vedrinne C, Gottardi R, Orrit J, Billes MA, Hoffmann DA, Cox JL, Champsaur GL; *Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial*; J Thorac Cardiovasc Surg; 130(3); 803-809; 2005;
55. Pozzoli A, Benussi S, Anzil F, Taramasso M, Privitera YA, Cianflone D, Della Bella P, Alfieri O; *Electrophysiological efficacy of Epicor high-intensity focused ultrasound*; European Journal of Cardio-Thoracic Surgery; 0; 1–6; 2012;

56. Cox JL; *Surgical treatment of atrial fibrillation: a review*; Europace; 5; S20-S29; 2004;
57. Lown B, Verrier RL; *Neural activity and ventricular fibrillation*; N Engl J Med; 294; 1165-1170; 1976;
58. De Ferrari GM, Schwartz PJ; *Autonomic nervous system and arrhythmias*; Ann N Y Acad Sci; 601; 247-62; 1990;
59. Leavy MN, Schwartz PJ; *Vagal Control of the heart: experimental basis and clinical implications*; Armonk NY; Futura; 1994;
60. Task Force of European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology; *Heart Rate Variability Standards of measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use*; Circulation; 93; 1043-1065; 1996;
61. Huikuri HV, Prkiömäki JS, Maestri R, Pinna GD; *Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics*; Phil. Trans. R. Soc; 367; 1223-1238; 2009;
62. Corino V, Climent A, Mainardi L, Bollmann A; *Analysis of ventricular response during atrial fibrillation*; Cap. 5; 105-126;
63. Mietus JE, Peng CK, Henry I, Goldsmith RL, Goldberger AL; *The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure*; Heart; 88; 378-380; 2002;
64. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S; *Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain*; Circulation; 84; 1482-1492; 1991;
65. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dessi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A; *Continuous 24-hours assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects*; Circulation; 81; 537-547; 1990;
66. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A; *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog*; Circ Res; 59; 178-193; 1986;
67. West BJ; *Fractal Physiology and chaos in medicine*; World Scientific; 1990;
68. Goldberger AL, Rigney DR, West BJ; *Chaos and fractals in human physiology*; Sci. Am; 262 (2); 42-9; 1990;

69. Sugihara G, Allan W, Sobel D, Allan KD; *Nonlinear control of heart rate variability in human infants*; Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 93; 2608-2613; 1996;
70. Kaplan DT, Cohen RJ; *Is fibrillation chaos?*; Circ Res; 67; 886-892; 1990;
71. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Trelease RB, Harper RH; *Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure*; Am Heart J 123; 704–710; 1992;
72. Mourot L, Bouhaddi M, Perrey S, Cappelle S, Henriot M T, Wolf J P, Rouillon J D and Regnard J; *Decrease in heart variability with overtraining: assessment by the Poincaré plot analysis*; Clin. Physiol. Funct.Imaging 24; 10–8; 2004;
73. Brennan M, Palaniswami M and Kamen P; *Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability?* ; IEEE Trans. Biomed. Eng. 48; 1342–47; 2001;
74. Piskorski J, Guzik P; *Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults*; Physiol. Meas; 28; 287–300; 2007;
75. Bak P, Tang C, Wiesenfeld K; *Self-organized criticality: an explanation of 1/f noise*; Phys. Rev. Lett. 59; 381-384; 1987;
76. Peng CK, Havlin S, Stanley H, Goldberger A; *Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series*; Chaos 5; 82-87; 1994;
77. R Balocchi; *La dimensione frattale: dalla geometria alla fisiologia*; Metodi avanzati di elaborazione di segnali biomedici a cura di Sergio Cerutti e Carlo Marchesi; Patron Editore 2004; 297-313;
78. Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, Huikuri HV; *Determinants and interindividual variation of R-R interval dynamics in healthy middle-aged subjects*; Am J Physiol Heart Circ Physiol; 280; H1400–H1406; 2001;
79. Mäkikallio TH, Hoiber S, Kober L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV; *Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction*; Am J Cardiol; 83; 836-839; 1999;
80. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M; *Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction*; Circulation; 101; 47-53; 2000;

81. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ; *Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications*; Comput cardiol; 14; 419-422; 1988;
82. Bigger JT, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ; *Power law behavior of RR interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants*; Circulation; 93; 2142-2151; 1996;
83. Pincus SM; *Approximate entropy as a measure of system complexity*; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88; 2297-2301; 1991;
84. Pincus SM; *Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure*; Chaos 5; 110-117; 1995;
85. Kaplan DT, Furman MI, Pincus SM, Ryan SM, Lipsitz LA, Goldberger AL; *Aging and the complexity of cardiovascular dynamics*; Biophys. J; 59; 945-949; 1991;
86. Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Sourander LB, Räihä IJ, Puukka P, Skytta J, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV; *Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory*; Circulation; 100; 393-399; 1999;
87. Richman JS, Moorman JR; *Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy*; Am J Physiol Heart Circ Physiol; 278; H2039-H2049; 2000;
88. Porta A, Baselli G, Montano N, Cogliati C, Gneccchi-Ruscione T, Malliani A, Cerutti S; *Measuring regularity by means of corrected conditional entropy in sympathetic outflow*; Biol Cybern; 78; 71-78; 1998;
89. Lönnerholm S, Blomström P, Nilsson L, Ericson M, Kesek M, Jideus L, Blomström-Lundqvist C; *Autonomic denervation after the maze procedure*; PACE; 26; 587-592; 2003;
90. *Analisi della variabilità cardiaca in pazienti sottoposti ad ablazione chirurgica per la fibrillazione atriale*; Tesi di laurea di Zerbi V; Relatori: Cerutti S, Mainardi L, Benussi S; Politecnico di Milano; 2007-2008;
91. Yamaguchi Y, Kumagai K, Nakashima H, Saku K; *Long-term effects of box isolation on sympathovagal balance in atrial fibrillation*; Circulation Journal; 74; 1096-1103; 2010;